

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004379

International filing date: 07 March 2005 (07.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-063243
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

07.03.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 5 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 6 3 2 4 3

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

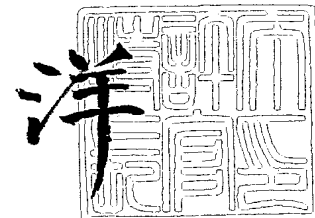
J P 2 0 0 4 - 0 6 3 2 4 3

出 願 人
Applicant(s): 萬有製薬株式会社

2 0 0 5 年 4 月 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



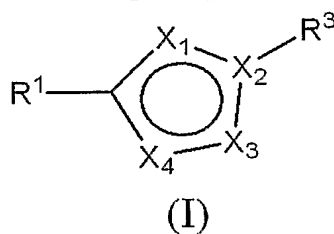
【書類名】 特許願
【整理番号】 0412
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 川元 博
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 伊藤 智
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 佐藤 淳志
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 永富 康司
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 平田 ゆかり
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 木村 敏史
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 鈴木 元太郎
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 佐藤 啓生
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 太田 尚
【特許出願人】
 【識別番号】 000005072
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号
 【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社
 【代表者】 平手 晴彦
 【電話番号】 (03)3270-3222
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 013077
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

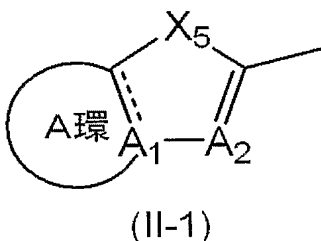
式 (I)

【化 1】



[式中、 X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、
 X_2 は、窒素原子又は炭素原子を示し、
 X_3 は、窒素原子又は炭素原子を示し、
 X_4 は窒素原子又は炭素原子を示し、
 R^1 は下記式 (II-1)]

【化 2】



(式中、 $-X_5-$ は、 $-S-$ 又は $-A_4=A_3-$ を示し、 A_1 は炭素原子又は窒素原子を示し、 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 のうちの任意の 1 又は 2 が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの 2 又は 1 が CR^4 を示し、

【化 3】

は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示す) を示し、

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示し、

A環は、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、さらに、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアリール基で置換されていてもよく、また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を 2 有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい、以下の (1) 又は (2)

(1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の 5 又は 6 員環 (該環は、1 又は 2 のオキシ基で置換されていてもよい) を示すか、或いは

(2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S 及び O からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有していてもよい、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の 5 又は 6 員環 (該環は、1 又は 2 のオキシ基で置換されていてもよい) を示し、
 R^2 は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオ

キシカルボニル基及びトリアルキルシリル基からなる群より選択される基を示し、
 R^3 は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、以下の (A) 又は (B) の基

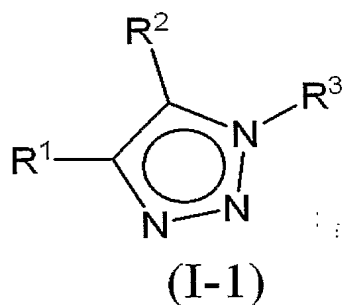
(A) フェニル基

(B) N、S 及び O からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員の不飽和の若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。] で表わされる化合物 (ただし、4-[5-(2-ナフタレニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン、3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(2-エチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール、6-[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-キノリン、3-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) ナフタレン-2-オール、3-[5-ピリジン-4-イル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ナフタレン-2-オール、5-(キノリン-2-イル)-2-(3-シアノフェニル)-テトラゾール、3-[5-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-キノリン、3-ナフタレン-2-イル-5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-ベンゾ[1, 3] ジオキソール-5-イル-1-メチル-5-オ-トリル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール、5-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) イソベンゾフラン-1, 3-ジオンである化合物は除く。) 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

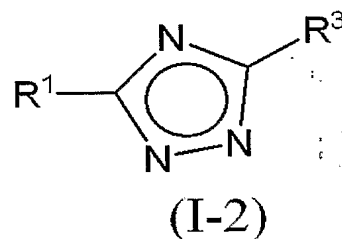
前記式 (I) が、式 (I-1)

【化 4】

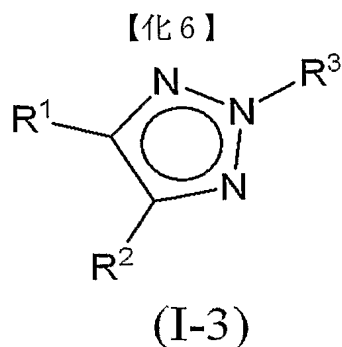


、式 (I-2)

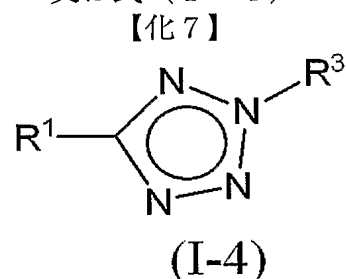
【化 5】



、式 (I-3)



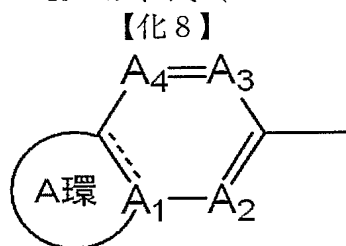
又は式 (I-4)



である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R¹ が、式 (II-A)



である請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

【請求項4】

前記 (I) が、式 (I-1) 又は式 (I-4) である請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物 (ただし、R¹ が置換された又は無置換のナフチル基である場合を除く。) 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記式 (I) で表される化合物が、5-メチル-1-フェニル-4- (キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4- (1-オキソ-インダン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4- (2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4- (1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4- (キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4- (ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4- (3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-

7-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4-(2-メチル-キノリン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4-キノキサリン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドール-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2, 2-ジメチル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4-(2-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
5-メチル-4-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル) - 1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(3, 4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセン-6-イル) - 1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 4-イソキノリン-7-イル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-イソキノリン-3-イル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(2, 2-ジメチル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-4-(2-メチル-キノリン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(6-クロロ-[1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 4-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-クロロキノリン-6-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 1-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-((2R*) -メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-((2S*) -メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル) - 4-(2, 2-ジメチル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(2-メトキシキノリン-6-イル) -

5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-tert-ブチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキソ-インダン-2-スプロ-1'-シクロブタン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-ジメチルアミノ-キノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキソ-インダン-2-スプロ-1'-シクロプロピル-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-クロロ-3-エチル-キノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-1-オキソ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-イソプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-エチル-3-メチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-4-ヒドロキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-イソプロピル-1-オキソ-インダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチル-2-メチルカルボニルオキシ-1-オキソ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキソ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

ル、

4 - ((2R*) - メトキシ - (2S*) - メチル - 1 - オキソインダン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - オキソ - 4 - メチル - クロメン - 7 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 4 - (1 - オキソ - 2 - メチル - インダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - (1 - オキソ - 1H - インデン - 5 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 4 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 7 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2 - シクロプロピル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (ベンズチアゾール - 6 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 7 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

5 - メチル - 4 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 7 - イル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メタンスルホニル - キノリン - 6 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - [(2 - イソプロピル - メチル - アミノ) - キノリン - 6 - イル] - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (5 - オキソ - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2 - イソプロピル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2 - tert - ブチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2 - エチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メトキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 7 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 6 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル - (2, 3-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (3-メチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - ((3R*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - ((3S*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-{1, 2, 3} トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-プロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-ベンジル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-シクロプロピルメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-イソブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (3, 3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1a-メチル-2-オキソ-1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロパ [b] ナフタレン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-メチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-エチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- ([1, 8] ナフチリジン-3-イル) - 4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール又は
- 5 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フル

オロピリジン-3-イル)-4-カルボニトリル-1H-[1,2,3]トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

請求項1乃至5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするmGluR1阻害剤。

【請求項7】

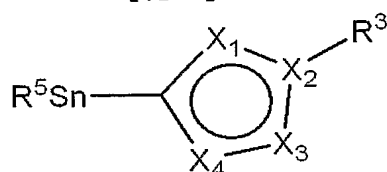
請求項1乃至6のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存及び／又はパーキンソン病の治療および／又は予防剤。

【請求項8】

以下の(1)乃至(6)のいずれかに記載の化合物を製造する方法。

式(1a)

【化9】



(1a)

〔式中、X1乃至X4及びR3は、前記(I)のX1乃至X4及びR3とそれぞれ同じものを示し、R5は、低級アルキル基を示す〕で表される化合物と式(2a)

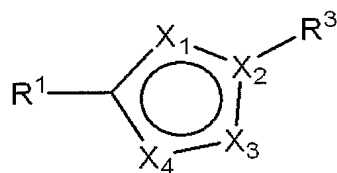
【化10】

R¹X

(2a)

〔式中、R1は、前記(I)のR1と同じ基を意味し、Xは脱離基を示す〕で表わされる化合物とを触媒の存在下、反応させて、式(I)

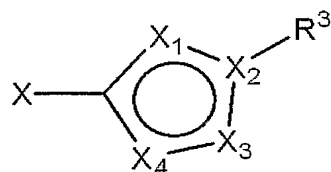
【化11】



(I)

〔式中、各記号は前記(I)と同じものを意味する〕で表わされる化合物の製造法、式(1b)

【化12】

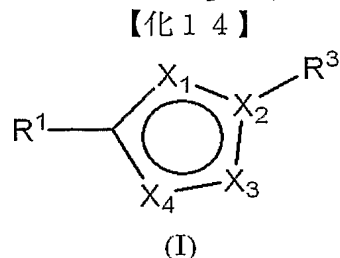


(1b)

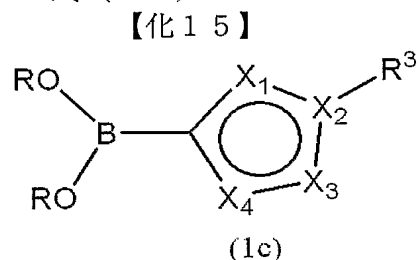
〔式中、X1乃至X4及びR3は、前記式(I)におけるものと同じものを意味し、Xは、脱離基を意味する〕で表わされる化合物と式(2b)

【化 13】
 R^1-SnR^5
 (2b)

〔式中、 R^1 は、前記式 (I) におけるものと同じものを意味し、 R^5 は低級アルキル基を意味する〕で表わされる化合物とを触媒の存在下、反応させて、式 (I)



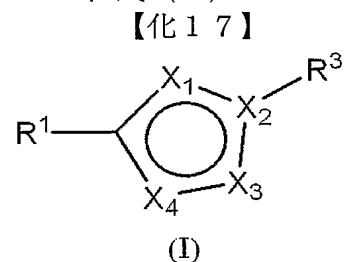
〔式中、各記号は前記と同じものを意味する〕で表わされる化合物を製造する方法、式 (1c)



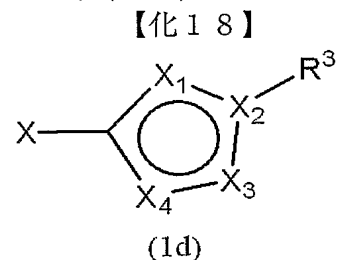
〔式中、 R は、アルキル基等を意味し、他の記号は、前記式 (I) におけるものと同じものを意味する〕で表わされる化合物と式 (2a)

【化 16】
 R^1X
 (2a)

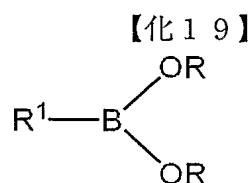
〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される化合物とを、触媒及び塩基の存在下、反応させて、式 (I)



〔式中、各記号は前記と同じものを意味する〕で表される化合物を製造する方法、式 (1d)



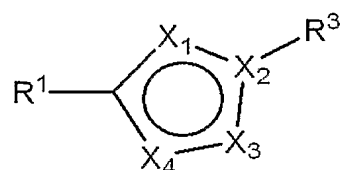
〔式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する〕で表わされる化合物と式 (2c)



(2c)

〔式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する〕で表わされる化合物とを、触媒及び塩基の存在下、反応させて、式 (I)

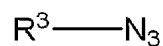
【化 20】



〔式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する〕で表わされる化合物を製造する方法、

式 (4)

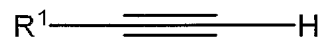
【化 21】



(4)

〔式中、R 3 は、前記におけるものと同じものを意味する〕で表される化合物と式 (6)

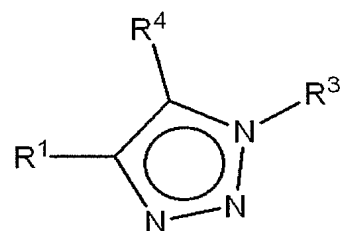
【化 22】



(6)

〔式中、R 1 は、前記におけるものとおなじものを意味する〕で表される化合物とを、銅塩の存在下、反応させて式 (I-1)

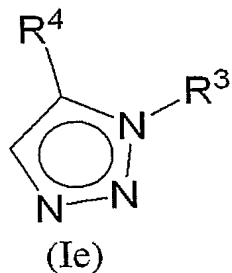
【化 23】



〔式中、R 1 及び R 3 は、前記におけるものと同じものを意味し、R 4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示す〕で表される化合物を製造する方法、

式 (1e)

【化 2 4】



[式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する] で表わされる化合物と式 (2a)

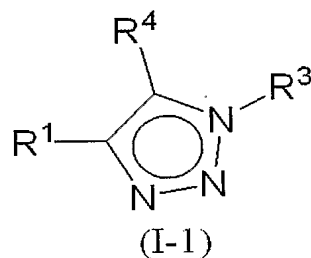
【化 2 5】



(2a)

[式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する] で表わされる化合物とを、塩基及び触媒の存在下、反応させて、式 (I-1)

【化 2 6】



[式中、各記号は前記におけるものと同じものを意味する] で表わされる化合物を製造する方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】ジアリール置換複素5員環誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の分野において有用なジアリール置換複素5員環誘導体に関する。この化合物は、メタボトロピックグルタミン酸受容体1の阻害剤として作用し、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作等の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存等の疾患の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

【背景技術】

【0002】

グルタミン酸は中枢神経系において、興奮性伝達を媒介している神経伝達物質である。グルタミン酸は、種々の神経伝達作用に加えて神経細胞の生存と死、分化及び増殖、神経及びグリア細胞の発達、成熟あるいは発達脳の神経伝達効率の可塑的な変化といった多くの重要な脳機能に関係している（例えば、非特許文献1参照）。

薬理学的、分子生物学的研究により、ほ乳類の中枢神経系のグルタミン酸受容体は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体とメタボトロピックグルタミン酸受容体（以下、「mGluR」という）の2種類に分類されている。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体は、異なるサブユニット蛋白の複合体からなり、リガンドの結合により開閉されるイオンチャンネルである。一方、mGluRはGTP結合蛋白に共役し、GTP結合蛋白を介して細胞内セカンドメッセンジャーの産生あるいはイオンチャンネルの活性を調節して作用を示す（例えば、非特許文献2参照）。

これまでの研究によりmGluRは、mGluR1乃至8の異なる8種類のサブタイプとして存在することが報告されている。これらは、アミノ酸配列の相同性、シグナル伝達、薬理学的特性により、3つのサブグループに分類される。細胞内シグナル伝達に対してグループI（mGluR1及び5）はホスホリパーゼCを活性化し、グループII（mGluR2及び3）及びグループIII（mGluR4、6、7及び8）はアデニレートシクラーゼ活性を調節することにより、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激による蓄積を抑制する。また、グループIIは、例えば、非特許文献3に記載のLY354740によって選択的に活性化され、グループIIIはL-AP4により選択的に活性化される。さらに各種受容体は、網膜に特異的に存在するmGluR6を除いて、脳・神経系の広い範囲に発現し、しかもそれぞれは特徴的な脳内分布を示し、それぞれの受容体が異なる生理的役割を果たしていると考えられている（例えば、非特許文献4及び5参照）。

【0003】

これまでにmGluRの神経系における役割に関しては種々の報告がある。以下（1）乃至（7）に、mGluR1と各種疾患との関係の一部を具体的に示す。

（1）グループIに選択的な作動薬である3, 5-dihydroxyphenylglycine（以下DHPGという）は脳室内に投与されたとき、痙攣を生ずることが報告されている（例えば、非特許文献6参照）。

一方、mGluR1選択的拮抗薬を用いた試験では、抗痙攣薬の作用評価に汎用されているpentylenetetrazole誘発痙攣モデルにおいてRS-1-aminoindan-1, 5-dicarboxylic acid（以下AIDAという）が用量依存的な抗痙攣作用を示すこと（例えば、非特許文献7参照）に加えて、遺伝的に易痙攣性を示すマウス及びラットにおいて音刺激誘発痙攣に対して抑制作用を示す（例えば、非特許文献8参照）と報告されている。さらに、他の選択的拮抗薬であるLY456236がヒトの痙攣のモデルとして知られている扁桃核キンドリングラットで痙攣持続時間およびその度合いを低下させると報告されている（例えば、非特許文献9参照）。以上のことから、mGluR1拮抗薬の抗痙攣作用が示唆されている。

（2）DHPGを脊髄腔内に投与したとき、ラットにおいて、機械刺激に対する異痛および疼痛過敏または温熱刺激に対する疼痛過敏が生じると報告されている（例えば、非特許

文献 10 参照)。

一方、拮抗薬を用いた検討においては、脳内に A I D A を投与した場合に、痛覚閾値が上昇すること (例えば、非特許文献 11 参照)、脊髄腔内への A I D A の投与によって脊髄損傷痛覚過敏モデル (例えば、非特許文献 12 参照) および関節炎モデル (例えば、非特許文献 13 参照) 等の持続的疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示すことが報告されている。これらの知見は、m G l u R 1 拮抗薬が、急性疼痛のみならず炎症性疼痛や慢性疼痛に対して、鎮痛作用を有する可能性を示唆している。

(3) 脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作等の脳障害に対する保護作用を示唆するものとして以下の報告がある。一過性全脳虚血-再灌流モデルにおいて認められる海馬の遅発性神経細胞死に対する A I D A の抑制作用 (例えば、非特許文献 14 及び 15 参照)、m G l u R 1 選択的拮抗薬 (3 a S, 6 a S) - 6 a - n a p h t a l e n - 2 - y l m e t h y l - 5 - m e t h y l i d e n - h e x a h y d r o - c y c l o p e n t a [c] f u r a n - 1 - o n e (以下、「BAY36-7620」という) による、ラット硬膜下出血モデルにおける大脳皮質梗塞容積の減少作用 (例えば、非特許文献 16 参照文献) および他の選択的拮抗薬 R 128494 では、ラット中大脳動脈結紮モデルにおける梗塞総容積の減少 (例えば、非特許文献 17 参照) である。

(4) D H P G を脳側坐核内に投与することにより自発運動量の増加が認められ、その作用はドパミン受容体刺激薬を投与した際の反応に類似している (例えば、非特許文献 18 参照)。

また、例えば、非特許文献 19 には、D H P G を脳側坐核内に投与した際、実験的動物モデル及び精神分裂病患者で認められるプレパルスインヒビション障害が生じたと記載されている。D H P G により生じたこれらの反応は、いずれもアポモルヒネを始めとするドパミン受容体刺激薬或いはアンフェタミン、メタンフェタミン等のドパミン遊離薬で認められる反応に類似している。一方、既存の抗精神病薬は、過剰に興奮したドパミン神経を抑制することにより作用を発現するものと考えられている。したがって、D H P G によってドパミン刺激作用と類似の反応が認められたことは側坐核における m G l u R 1 及び m G l u R 5 の精神機能障害への関与が示唆され、拮抗薬はそれらの症状を改善させる可能性が示唆される。

(5) 薬剤の抗不安作用を検出可能な評価系として汎用されているラットを用いた V o g e l 型葛藤試験にて、選択的拮抗薬 R 128494 が罰を伴う飲水を増加させたとの報告がある (例えば、非特許文献 20 参照)。この結果は、m G l u R 1 拮抗薬が抗不安作用を有する可能性を示唆している。

(6) 先に記載した非特許文献 16 では、m G l u R 1 選択的拮抗薬である BAY36-7620 が、NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 により促進される脳内自己刺激を抑制するとの記載がある。NMDA 受容体拮抗薬は、その多くが依存性を生じると臨床的に明らかになっていることから、本試験系は MK-801 による依存性の一部を反映しているモデルと考えられている。したがって、m G l u R 1 受容体の選択的拮抗薬は、薬物依存の治療薬になる可能性が、上記記載の論文から示唆されている。

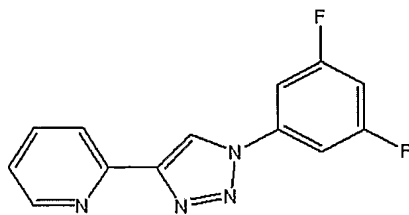
(7) ラットの視床下核を含んだ脳スライスを用いて細胞外電位を記録した試験において、D H P G の局所適用により活動電位の発生頻度の増加が観察されている (例えば、非特許文献 21 参照) ことから、m G l u R 1 または m G l u R 5 により視床下核の活性化が生じると示唆されている。視床下核の興奮は、パーキンソン病の特徴であることはよく知られていることである。従って、m G l u R 1 選択的拮抗薬はパーキンソン病の治療薬として有用である可能性が考えられる。

【0004】

また、前記式 (I) と構造上近似する化合物としては、例えば、式 (A)

【0005】

【化1】



(A)

【0006】

で表わされる化合物が記載されている（例えば、特許文献1参照。）

上記式（A）で表される化合物は、トリアゾール基の1位に結合した基がフッ素置換されたフェニル基である点において、本願発明に係る化合物と共通するが、

該式（A）の有するトリアゾール基の4位に結合した基がピリジル基であるのに対して、本願発明に係る化合物（I）の有するトリアゾール環の4位に結合する基は、双環基である点において異なる。さらに、（A）で表わされる化合物は、mGluR5のモジュレーターであるのに対して、本発明に係る化合物（I）は、mGluR1阻害作用を示す化合物である点においても異なる。

【0007】

【特許文献1】WO03/051315号公報

【0008】

【非特許文献1】アニュアル レビュー オブ バイオフィジックス アンド バイオモレキュラー ストラクチャー (Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure)、23巻、319頁（1994年）

【非特許文献2】ブレイン リサーチ レビューズ (Brain Research Reviews)、26巻、230頁（1998年）

【非特許文献3】ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、42巻、1027頁（1999年）

【非特許文献4】ニューロケミストリー インターナショナル (Neurochemistry International)、24巻、439頁（1994年）

【非特許文献5】ヨーロッパ ジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、375巻、277頁（1999年）

【非特許文献6】ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ (Journal of Neuroscience Research)、51巻、339頁（1998年）

【非特許文献7】ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology)、37巻、1465頁（1998年）

【非特許文献8】ヨーロッパ ジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、368巻、17頁（1999年）

【非特許文献9】ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology)、43巻、308頁（2002年）

【非特許文献10】ニューロリポート (Neuroreport)、9巻、1169頁（1998年）

【非特許文献11】ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス (The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics)、281巻

、721頁(1997年)

【非特許文献12】ジャーナル オブ ニューロトラウマ (Journal of Neurotrauma)、19巻、23頁(2002年)

【非特許文献13】ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス (The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics)、300巻、149頁(2002年)

【非特許文献14】ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology)、38巻、1607頁(1999年)

【非特許文献15】ニューロサイエンス レターズ (Neuroscience Letters)、293巻、1頁(2000年)

【非特許文献16】ユーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、428巻、203頁(2001年)

【非特許文献17】ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology)、43巻、295頁(2002年)

【非特許文献18】ユーロピアン ジャーナル オブ ニューロサイエンス (European Journal of Neuroscience)、13巻、2157頁(2001年)

【非特許文献19】サイコファーマコロジー (Psychopharmacology)、141巻、405頁(1999年)

【非特許文献20】ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology)、43巻、295頁(2002年)

【非特許文献21】ブレイン リサーチ (Brain Research)、766巻、162頁(1997年)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、mGluR1阻害作用を有する新規ジアリール置換複素5員環誘導体を提供するとともに、これを用いた痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作等の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存の治療剤及び／又は予防剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

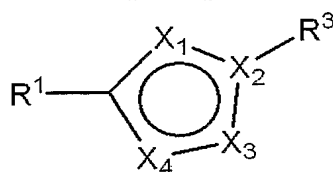
本発明者らは、mGluR1阻害作用を有する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、本発明に係る化合物がmGluR1阻害作用を有する化合物として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

式(I)

【0011】

【化2】



(I)

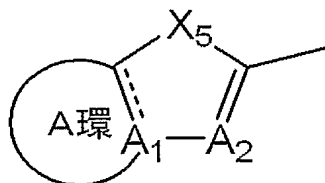
【0012】

[式中、X₁ は、酸素原子、窒素原子又はCR²を示し、

X₂ は、窒素原子又は炭素原子を示し、
 X₃ は、窒素原子又は炭素原子を示し、
 X₄ は、窒素原子又は炭素原子を示し、
 下記式 (II-1)

【0013】

【化3】



(II-1)

【0014】

(式中、-X₅-は、-S-又は-A₄=A₃-を示し、A₁ は炭素原子又は窒素原子を示し、A₂ 乃至A₄ は、A₂ 乃至A₄ の全てがC R⁴を示すか、或いは、A₂ 乃至A₄ のうちの任意の1又は2が窒素原子を示し、かつ、A₂ 乃至A₄ のうちの残りの2又は1がC R⁴を示し、

【0015】

【化4】

【0016】

は、A₁ が炭素原子である場合には、二重結合を示し、また、A₁ が窒素原子である場合には、単結合を示し、

R⁴ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示し、

A環は、低級アルキル基（該低級アルキル基は、さらに、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアリール基で置換されていてもよく、また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。）、シクロアルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、以下の(1)又は(2)

(1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の5又は6員環（該環は、1又は2のオキシ基で置換されていてもよい）を示すか、或いは

(2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の5又は6員環（該環は、1又は2のオキシ基で置換されていてもよい）を示し、R² は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基及びトリアルキルシリル基からなる群より選択される基を示し、R³ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、以下の(A)又は(B)

(A) フェニル基

(B) N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員の不飽和の若しくは部分的に飽和した複素環基]

で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

ただし、前記式 (I) の化合物のうち、4-[5-(2-ナフタレニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン、3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(2-エチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール、6-[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-キノリン、3-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) ナフタレン-2-オール、3-[5-ピリジン-4-イル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ナフタレン-2-オール、5-(キノリン-2-イル)-2-(3-シアノフェニル)-テトラゾール、3-[5-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-キノリン、3-ナフタレン-2-イル-5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-ベンゾ[1, 3] ジオキソール-5-イル-1-メチル-5-o-トリル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール、5-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) イソベンゾフラン-1, 3-ジオンである化合物は除く。

【0017】

また、本発明は、前記式 (I) で表される化合物を有効成分とする mGluR1 阻害剤に関する。

【0018】

また、本発明は、前記式 (I) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法に関する。

【0019】

さらには、本発明は、前記式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存及び／又はパーキンソン病の治療及び／又は予防剤に関する。

【発明の効果】

【0020】

本発明に係る化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、強力な mGluR1 阻害作用を有しており、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安作用、薬物依存及び／又はパーキンソン病の治療及び／又は予防に有用である。

【発明の実施の最良の形態】

【0021】

以下に本明細書において用いられる用語の意義を説明し、本発明に係る化合物についてさらに説明する。

【0022】

「アリール基」とは、炭素数 6 乃至 14 の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

【0023】

「低級アルキル基」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0024】

「シクロアルキル基」とは、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル

基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

【0025】

「低級アルキルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0026】

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

【0027】

「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0028】

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0029】

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

【0030】

「低級アルキルオキシカルボニル基」とは、ヒドロキシ基中の水素原子が、前記アルカノイル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

【0031】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0032】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0033】

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイルアミノ基を意味し、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0034】

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイルアミノ基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、エチルメチルカルバモイルアミノ基、エチルイソプロピルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0035】

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、等が挙げられる。

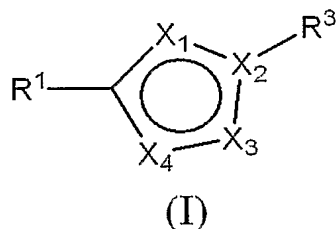
【0036】

「トリアルキルシリル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基で、トリ置換されたシリル基を意味し、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられる。

本発明に係る前記式 (I) についてさらに具体的に開示するため、式 (I)

【0037】

【化5】



【0038】

において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

【0039】

X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、これらのうち、窒素原子又は CR^2 が好ましく、 CR^2 がより好ましい。

R^2 は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基又はトリアルキルシリル基を示し、これらのうち、水素原子、シアノ基又は低級アルキル基が好ましく、シアノ基又は低級アルキル基がより好ましい。

【0040】

X_2 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_2 としては、窒素原子であることが好ましい。

【0041】

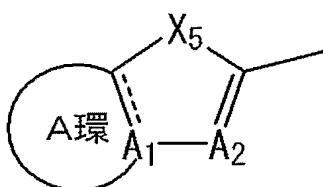
X_3 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_3 としては、窒素原子であることが好ましい。

X_4 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_4 としては、窒素原子であることが好ましい。

R^1 は、式 (II-1)

【0042】

【化6】



【0043】

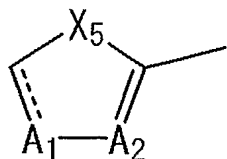
で表される基を示す。

【0044】

前記式 (II-1) 中の式 (II-10)

【0045】

【化7】



(II-10)

【0046】

で表される基について説明する。

A_1 は、炭素原子又は窒素原子を示す。

$-X^5-$ は、 $-S-$ 又は $-A_4=A_3-$ を示す。

A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 のうち、任意の1又は2が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの1又は2が CR^4 を示す。

【0047】

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示す。

前記式 (II-1) 又は (II-10) 中の

【0048】

【化8】

=====

【0049】

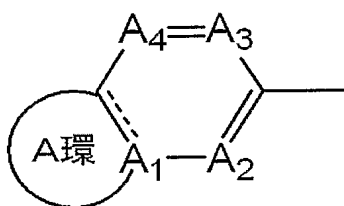
は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示し、二重結合である場合が好ましい。

【0050】

以上より、式 (II-10) としては、式 (II-A)

【0051】

【化9】



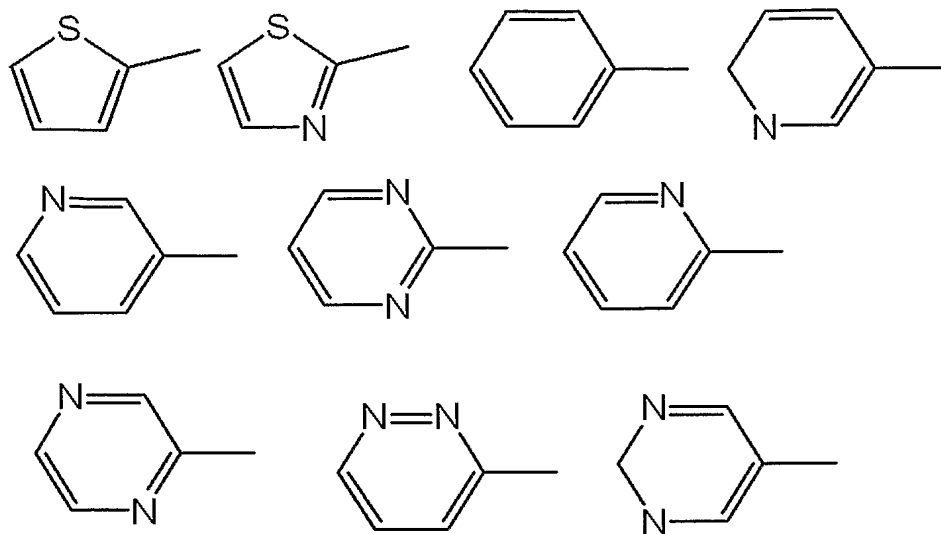
(II-A)

【0052】

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物が好ましく、具体的には、例えば、下記式 (II-11)

【0053】

【化10】



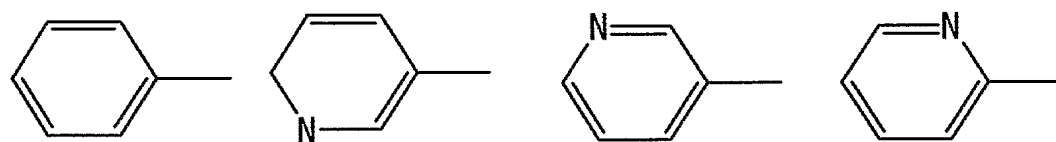
(II-11)

【0054】

で表される基が挙げられ、これらのうち、
式 (II-12)

【0055】

【化11】



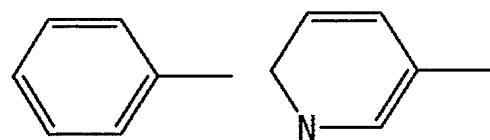
(II-12)

【0056】

で表される基が好ましく、下記式 (II-13)

【0057】

【化12】



(II-13)

【0058】

で表わされる基がより好ましい。

A環は、以下の (1) 又は (2)

A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の
5又は6員環を示すか、

或いは

A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ
原子を環内に1乃至3有していてもよい、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の
5又は6員環を示す。

A環は、低級アルキル基（該低級アルキル基は、さらに、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアリール基で置換されていてもよく、また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。）、シクロアルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよく、さらに、A環は1又は2のオキシ基で置換されていてもよい。

該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好適である。

A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。

該シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

該置換基の「ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基」としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が好適である。

該置換基の「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」としては、例えば、クロロメチル基、クロロエチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基等が好適である。

該置換基の「アリール基で置換された低級アルキル基」としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等が好適である。

該置換基の「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

該置換基の「低級アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が好適である。

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基が好適である。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が好適である。

また、該ジ低級アルキルアミノ基には、同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5乃至6員のヘテロ環を形成する場合も含まれ、さらに、該5乃至6員のヘテロ環を構成する任意のメチレン基の1つが、O、N又はSで置換されていてもよい。

該メチレン基がNで置換されている場合には、Nはさらに、低級アルキル基で置換されていてもよい。

該5乃至6員のヘテロ環としては、例えば、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、4-メチルピペリジン-1-イル基、4-エチルピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が好適である。

該置換基の「アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基等が好適である。

該置換基の「アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基等が

好適である。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、エチルメチルカルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基等が好適である。

A環が置換基として、アルキル基及び低級アルキルオキシ基を有している場合には、該低級アルキル基と該低級アルキルオキシ基とが一緒になって、5又は6員のヘテロ環を形成していてもよい。

以上より、 R^1 としては、例えば、キノリン-6-イル基、キノリン-7-イル基、イソキノリン-7-イル基、イソキノリン-6-イル基、2-メチルキノリン-6-イル基、イソキノリン-3-イル基、2-メトキシキノリン-6-イル基、3-メトキシキノリン-6-イル基、2-ジメチルアミノキノリン-6-イル基、2-クロロ-3-エチルキノリン-6-イル基、2-モルホリン-4-イルキノリン-6-イル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル基、2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル基、2-メタンスルホニルキノリン-6-イル基、(2S)-メトキシ-(2R)-メチル-1-オキシインダン-5-イル基、(2R)-メトキシ-(2S)-メチル-1-オキシインダン-5-イル基、2-イソプロピルメチルアミノキノリン-6-イル基、キノキサリン-6-イル基、1-オキシインダン-5-イル基、2-オキシインダン-5-イル基、3-オキシインダン-5-イル基、2, 2-ジメチル-1-オキシインダン-5-イル基、2-メチル-1-オキシインダン-5-イル基、1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル基、1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロプロパン-5-イル基、2-メトキシ-1-オキシインダン-5-イル基、1-オキシ-2-メチルカルボニルオキシインダン-5-イル基、1-オキシ-4-ヒドロキシインダン-5-イル基、2-メチル-2-メチルカルボニルオキシ-1-オキシインダン-5-イル基、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキシインダン-5-イル基、2-メトキシ-2-メチル-1-オキシインダン-5-イル基、2-イソプロピル-1-オキシインダン-5-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、2-メチルベンゾチアゾール-5-イル基、2-エチルベンゾチアゾール-5-イル基、1H-インドール-5-イル基、1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル基、1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドール-5-イル基、2-イソプロピル-1-オキシイソインドリン-5-イル基、2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル基、2-シクロプロピル-1-オキシイソインドリン-5-イル基、2-エチル-1-オキシイソインドリン-5-イル基、2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-オキシイソインドリン-5-イル基、1-オキシ-1H-インデン-5-イル基、2-メチル-1-オキシ-1H-インデン-5-イル基、ナフタレン-2-イル基、5-オキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、4-オキシ-4H-クロメン-7-イル基、3-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-7-イル基、2-メチル-4-オキシ-4-メチルクロメン-7-イル基、5-フルオロ-3-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-7-イル基、2-メトキシ-4-オキシ-4H-クロメン-7-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-tert-ブチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-イソプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-エチル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル基、

[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル基、3, 4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセン-6-イル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5]ナフ

チリジン-2-イル基、3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル基、3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル基、3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル基、2, 3-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル基、3-メチル-4-オキソクロマン-7-イル基等が挙げられる。

R^3 は、

(A) フェニル基を示すか、或いは

(B) N、S 及び O からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員の不飽和の、若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。

該 R^3 は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい。 R^3 が該置換基を 2 又は 3 有する場合には、これらの置換基は、同一又は異なってもよい。該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好適である。

該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好適である。

該置換基の「低級アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基等が好適である。

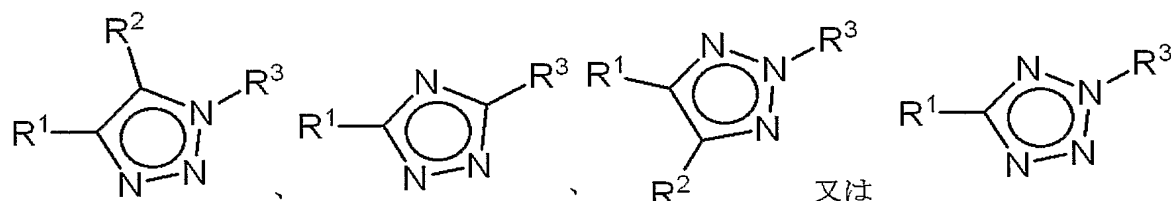
以上より、該置換基を有していてもよい R^3 としては、例えば、

前記式 (I) で表される化合物としては、

下記式 (I-A)

【0059】

【化13】



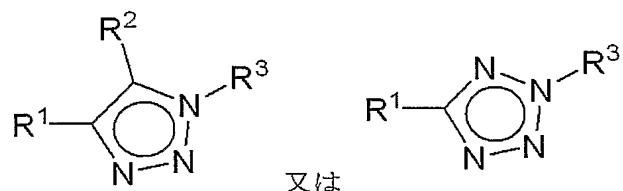
(I-A)

【0060】

[式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物であることが好ましく、下記式 (I-B)

【0061】

【化14】

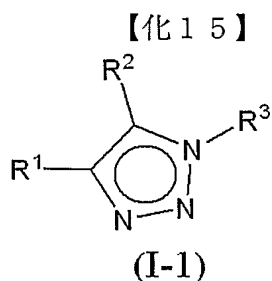


(I-B)

【0062】

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物がより好ましく、前記式 (I-1)

【0063】



【0064】

【式中、各記号は前記に同じ】で表される化合物がさらに好ましい。

【0065】

ただし、前記 (I) に記載の化合物のうち、4-[5-(2-ナフタレニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン、3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(2-エチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール、6-[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-キノリン、3-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) ナフタレン-2-オール、3-[5-ピリジン-4-イル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ナフタレン-2-オール、5-(キノリン-2-イル)-2-(3-シアノフェニル)-テトラゾール、3-[5-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-キノリン、3-ナフタレン-2-イル-5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-1-メチル-5-オトリル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール、5-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) イソベンゾフラン-1, 3-ジオンである化合物である場合が除かれ、さらに、(I-B) 及び (I-1) 中の R¹ が置換された又は無置換のナフチル基である場合を除く。

【0066】

本発明に係る化合物としては、より具体的には、例えば、

5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4-(1-オキソインダン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-キノキサリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2,2-ジメチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
5-メチル-4-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
4-(3,4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-7-イル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-3-イル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2,2-ジメチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-キノリン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(6-クロロ-[1,5]ナフチリジン-2-イル)-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,5]ナフチリジン-2-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
4-(5-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,5]ナフチリジン-2-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
4-(2-クロロキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2R*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2S*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシキノリン-6-イル)-5-メチル-[1,2,3]トリアゾール、
4-(2-tert-ブチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキソインダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
4-(2-ジメチルアミノ-キノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-[1,2,3]トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキソインダン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、

- 4-(2-クロロ-3-エチル-キノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-イソプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-エチル-3-メチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-4-ヒドロキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-シクロプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-イソプロピル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチル-2-メチルカルボニルオキシ-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ピロリジン-1-イル-キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4-メチル-クロメン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(1-オキソ-2-メチル-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

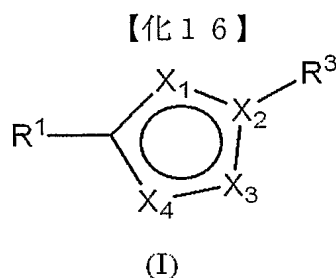
5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(1-オキソ-1H-イン
デン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(2-メチル-1-オキソ-1H-イン
デン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル) - 4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロ
メン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フル
オロピリジン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(ベンズチアゾール-6-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-
メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1-(2-
フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1-(ピリ
ジン-3-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(2-メタンスルホニル-キノリン-6-
イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-[(2-イソプロピル-メチル-アミノ)-キノリン-6-イル] - 1-(2-フル
オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) - 1-(2-
フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(5-オキソ-6-メチル-5, 6, 7
, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
アゾール、
4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) - 1-フェ
ニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオ
ロピリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-tert-ブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フル
オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-エチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリ
ジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(2-メトキシ-4-オキソ-4H-ク
ロメン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジ
ヒドロキナゾリン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジ
ヒドロキナゾリン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-
エチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル] - 5-メチル-1H-[1, 2, 3
] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-(2, 3-ジメチル-4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
リアゾール、
4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオ
ロピリジン-3-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(3-メチル-4-オキソ-クロマン-
7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(3R*)-メチル-4-オキソ-ク
ロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-{1, 2, 3}
トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-ベンジル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-イソブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(3, 3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1a-メチル-2-オキソ-1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロパ[b]ナフタレン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-メチル-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-エチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
([1, 8]ナフチリジン-3-イル)-4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
5-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール
等が挙げられる。

本発明に係る化合物(I)は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って製造することができる。なお、本発明に係る化合物(I)は、通常の液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することができる。

本発明に係る化合物(I)

【0067】

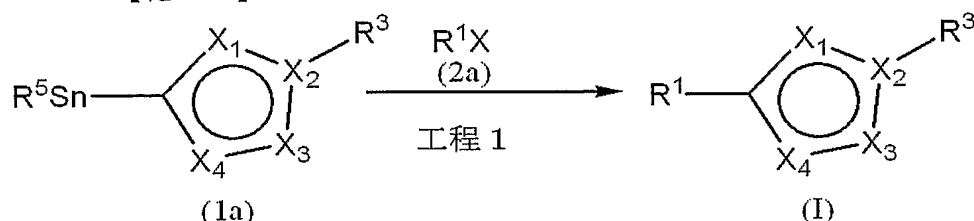


【0068】

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【0069】

【化 17】



【0070】

[式中、 R^5 は、低級アルキル基を示し、X は、脱離基を示し、他の記号は前記に同じ] (工程 1)

本工程は、触媒の存在下、化合物 (1a) と化合物 (2a) と反応させて、本発明に係る化合物 (I) を製造する方法である。

【0071】

化合物 (1a) 中の R^5 は、低級アルキル基を示すが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が好適である。

【0072】

化合物 (2a) 中の X は、化合物 (1a) と (2a) との反応において脱離して、化合物 (I) を生成するものであれば、いかなるものでもよいが、中でも、ハロゲン原子又は OSO_3 、 CF_3 が好適である。

【0073】

本工程における反応は、いわゆる *Stille* カップリング反応である。
用いられる化合物 (2a) の量は、化合物 (1a) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

【0074】

本工程において用いられる触媒としては、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等が挙げられる。

【0075】

用いられる触媒の量は、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 1 乃至 200% モル、好ましくは、5 乃至 20% モルである。

【0076】

本工程において用いられる該リガンドとしては、例えば、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-トリル})_3$ 、 dppp 、 BINAP 、 AsPh_3 等が挙げられる。

【0077】

用いられるリガンドの量は、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 1 乃至 200% モル、好ましくは 5 乃至 20% モルである。

【0078】

反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、DMF、NMP、THF、DMSO 等が挙げられ、これらのうち、トルエ

ン、DMF、NMP等が好ましい。

【0079】

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは50乃至120度である。

【0080】

反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、6乃至12時間である。

【0081】

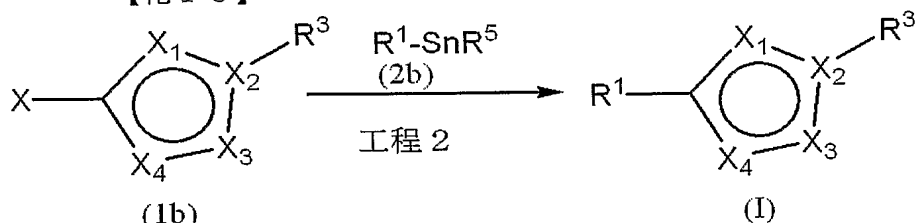
このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0082】

本発明に係る化合物(I)は、また、以下の方法により製造することができる。

【0083】

【化18】



【0084】

[式中、各記号は前記に同じ]

(工程2) 本工程は、触媒の存在下、化合物(1b)と化合物(2b)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

【0085】

本工程における反応は、上記工程1と同様、いわゆるStilleカップリング反応である。

以下本工程について具体的に説明する。

【0086】

本工程において用いられる化合物(2b)の量は、化合物(1b)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

【0087】

本工程において用いられる触媒の種類、触媒の量は、前記工程1と同様である。

【0088】

また、用いられるリガンドの種類、リガンドの量も、前記工程1と同様である。

【0089】

本工程において用いられる反応溶媒、反応温度及び反応時間についても前記工程1と同様である。

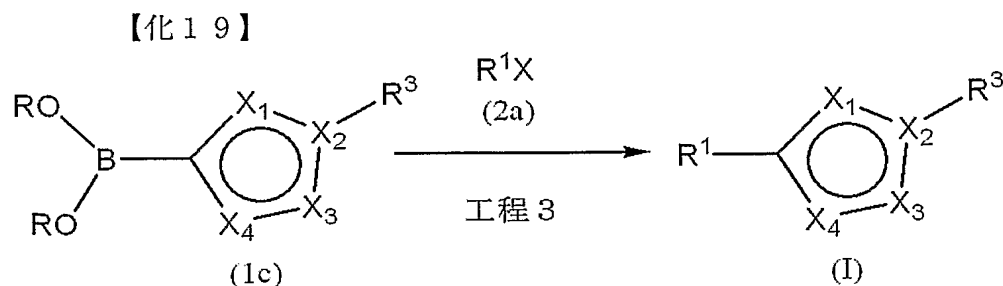
【0090】

このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0091】

本発明に係る化合物(I)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0092】



【0093】

[式中、Rは、アルキル基等を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程3) 本工程は、触媒及び塩基の存在下、化合物(1c)と化合物(2a)とを反応させて、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

【0094】

本工程における反応は、いわゆるSuzukiカップリング反応である。

【0095】

用いられる化合物(2a)の量は、化合物(1c)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

【0096】

用いられる触媒としては、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 等が挙げられる。

【0097】

用いられる触媒の量は、化合物(1c)1当量に対して、通常1乃至200%モル、好ましくは、5乃至20%モルである。

【0098】

用いられる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

【0099】

用いられる塩基の量は、化合物(1c)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

【0100】

反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO、水等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMPが好ましい。

【0101】

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは、50乃至120度である。

【0102】

反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、6乃至12時間である。

【0103】

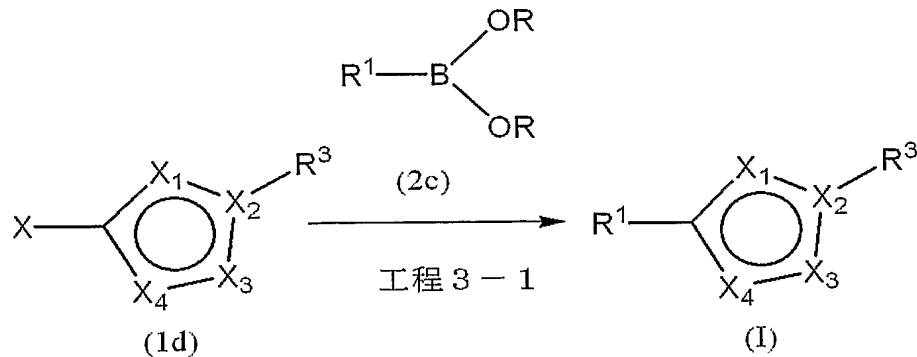
このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0104】

また、本発明に係る化合物(I)については、例えば、以下の方法により製造することができる。

【0105】

【化20】



【0106】

[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 3-1) 本工程は、化合物 (1d) と化合物 (2c) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I) を製造する方法である。

【0107】

本工程における反応は、いわゆる Suzuki カップリング反応であり、反応条件は、前記工程 3 に行えばよい。

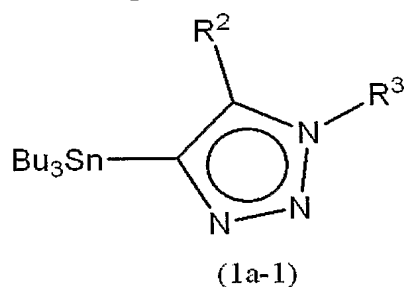
【0108】

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I) は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

前記工程 1 で用いられる化合物 (1a) のうち、式 (1a-1)

【0109】

【化21】

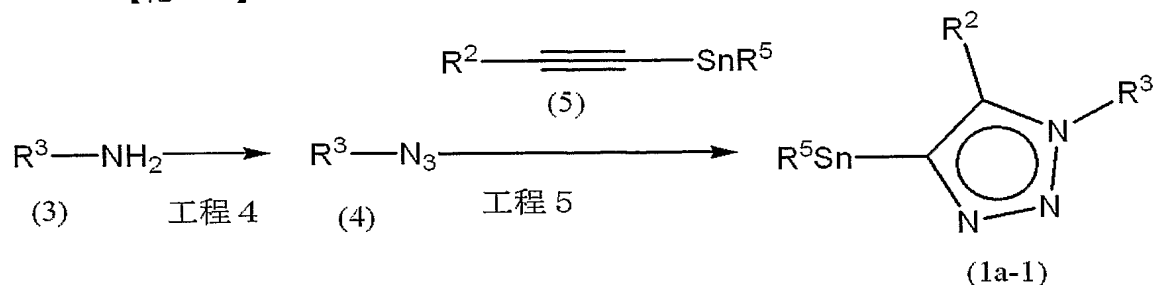


【0110】

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

【0111】

【化22】



【0112】

[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 4) 本工程は、水及び塩化水素の存在下、化合物 (3) と NaNO_2 及び NaN_3 とを反応させることにより、化合物 (4) を製造する方法である。

本工程において用いられる NaNO_2 の量は、化合物 (3) 1 当量に対して、通常 1 乃至

50当量であり、好ましくは、1乃至5当量である。

【0113】

本工程において用いられる NaN_3 の量は、化合物(3) 1当量に対して、通常1乃至50当量であり、好ましくは、1乃至5当量である。

【0114】

用いられる水及び塩化水素の量は、化合物(3) 1当量に対して、1乃至10000等量、好ましくは1乃至100等量である。

用いられる溶媒は、反応に支障のないものであれば、いかなるものでもよいが、例えば、水-エーテルの混合溶媒、THF、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、水-エーテルの混合溶媒が好ましい。

【0115】

反応温度は、通常0乃至100度であり、好ましくは0乃至室温である。

【0116】

反応時間は、通常30分乃至24時間であり、好ましくは1乃至12時間である。

【0117】

このようにして得られる化合物(1a-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程5) 本工程は、上記工程4で得られた化合物(4)と化合物(5)とを反応させて、化合物(1a-1)を製造する方法である。

【0118】

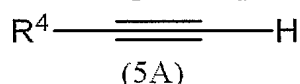
本工程において用いられる化合物(5)としては、例えば、トリブチル(1-プロピニル)スズ、エチニルトリー-N-ブチルスズ等が挙げられる。

本工程において用いられる化合物(5)は、市販の化合物を用いるか、或いは、ブチルリチウムの存在下、

式(5A)

【0119】

【化23】

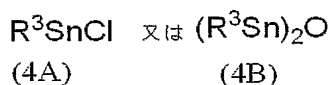


【0120】

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物と化合物(4A)又は(4B)

【0121】

【化24】



【0122】

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物とを反応させることにより、製造することができる。該反応は、文献記載の方法(例えば、J. Org. Chem. 1987, 52(19), 4296; Tetrahedron Lett. 1984, 25(28), 3019等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられる化合物(4)の量は、化合物(3) 1当量に対して、通常1乃至50当量、好ましくは、2乃至10当量である。

用いられる溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO等が挙げられ、これらのうち、トルエン、ベンゼン、キシレンが好ましい。

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは50乃至120度である。

反応時間は、通常 30 分乃至 7 日間、好ましくは、2 乃至 12 時間である。

【0123】

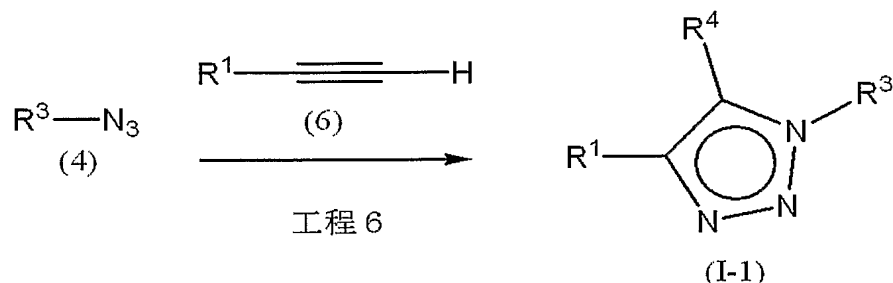
このようにして得られる化合物 (1a-1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0124】

また、本発明に係る化合物 (I-1) は、前記化合物 (4) を用いて、例えば、以下の方法により製造することができる。

【0125】

【化 25】



【0126】

(工程 6) 本工程は、銅塩の存在下、前記化合物 (4) と化合物 (6) とを反応させて本発明に係る化合物 (I-1) を製造する方法である。

【0127】

用いられる化合物 (6) の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

【0128】

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、硫酸銅 5 水和物／アスコルビン酸ナトリウム、ヨウ化銅、臭化銅、CuOTf-C₆H₆ complex が挙げられる。用いられる銅塩の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 % モル、好ましくは、1 乃至 10 % モルである。

【0129】

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水-tert-ブタノールの混合溶媒、水-エタノールの混合溶媒等が挙げられる。

【0130】

反応温度は、通常 0 乃至 60 度、好ましくは、20 乃至 30 度である。

【0131】

反応時間は、通常 1 乃至 36 時間、好ましくは、3 乃至 24 時間である。

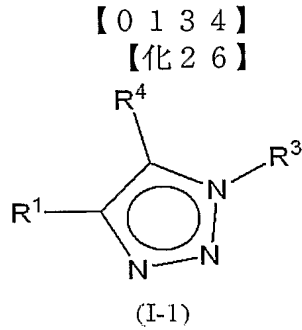
【0132】

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

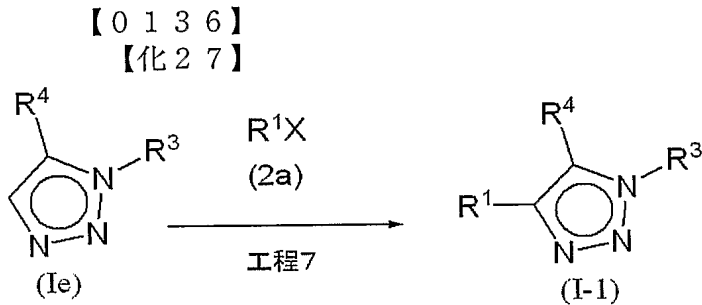
【0133】

また、本工程において用いられる化合物 (6) は、ヨウ化銅等の銅塩及びトリエチルアミン等の塩基の存在下、前記化合物 (2a) とトリメチルシリルアセチレンとを、PdCl₂(PPh₃)₂ 等の Pd 触媒を用いて、DMF 等の溶媒を用いることにより製造することができる。該反応は、文献記載の方法 (例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4339-4346、Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, No. 14, 2596-2599 等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

また、発明に係る化合物 (I-1)



【0135】
[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。



【0137】
[式中、各記号は前記に同じ]
(工程7) 本工程は、塩基及び触媒の存在下、化合物(1e)と化合物(2a)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-1)を製造する方法である。

【0138】
本工程における反応は、いわゆる、H e c k 反応である。

【0139】
本工程において用いられる化合物(2a)中のXは、脱離基を示し、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。
用いられる化合物(2a)の量は、化合物(1e)1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは1乃至2当量である。

【0140】
また、本工程において用いられる触媒としては、パラジウム触媒が好ましく、具体的には、例えば、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、PdCl₂(dppf)₂等が挙げられる。

【0141】
用いられる触媒の量は、化合物(1e)1当量に対して、通常0.01乃至1当量、好ましくは、0.1乃至0.2当量である。

【0142】
また、本反応には、リガンドが用いられ、該リガンドとしては、例えば、PPh₃、P(o-トリル)₃、dppf、BINAP等が挙げられる。

【0143】
用いられるリガンドの量は、化合物(1e)1当量に対して、通常1乃至200%モル、好ましくは5乃至20%モルである。

【0144】
本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

【0145】
用いられる塩基の量は、化合物(1e)1当量に対して、通常1乃至2当量、好ましく

は、1. 1乃至1. 5当量である。

【0146】

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは、50乃至120度である。

【0147】

反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO、水等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMPが好ましい。

【0148】

反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、6乃至12時間である。

【0149】

このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、本発明に係る化合物(I)に包含される前記式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-1)及び(Ia-1)を用いて、常法に従って製造することができる。

【0150】

具体的には、上記(I)、(I-A)、(I-B)、(I-1)及び(Ia-1)の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

【0151】

また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

式(I)で表される化合物が示す医薬としての有用性は、例えば下記の試験例において証明される。

mG1uR1阻害作用

本発明に係る実施例34、実施例48及び実施例49に記載の化合物を用いて、mG1uR1阻害作用について測定した。

(細胞培養)

L I P O F E C T A M I N E (G i b c o B R L 社製) を使用して、ヒトメタボトロピックグルタミン酸受容体 1a (m G l u R 1 a) の c D N A を C H O 細胞にトランスフェクトし、m G l u R 1 a 安定発現株を得た。m G l u R 1 a を発現させた C H O 細胞は、10% 透析胎児牛血清、1% プロリン、100 units/ml penicillin、0.1 mg/ml streptomycin sulfate、2 mM グルタミンを含む D M E M 培地で培養した。

(細胞内カルシウム濃度測定)

測定前日に 96 ウェルブラックプレート (パッカー社、View Plate) 1 ウェルにつき 50000 細胞でプレATINGされた m G l u R 1 a 発現 C H O 細胞に、4 μ M F l u o - 3 を C O 2 インキュベーター内で 1 時間インキュベートした。次に 20 mM H E P E S, 2.5 mM P r o b e n e c i d を含んだ H B S S 溶液で 4 回細胞を洗浄後、F l u o r e s c e n c e I m a g i n g P l a t e R e a d e r (F L I P R、モリキュラーデバイス社) を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。なお、被検化合物及びグルタミン酸は 20 mM H E P E S, 2.5 mM P r o b e n e c i d を含んだ H B S S 溶液を用いて調整された。また、被検化合物はアゴニスト刺激 5 分前に添加され、アゴニストとして 10 μ M のグルタミン酸を用いた。

上記試験の結果、m G l u R 1 に対して、実施例 34、実施例 48 及び実施例 49 に記載の化合物は 10 μ M までアゴニスト性は認められなかった。10 μ M のグルタミン酸で上昇したカルシウム上昇を用量依存的に抑制し、その I C 50 値は実施例 34 記載化合物に関し 2.1 nM、実施例 48 記載化合物に関し 2.1 nM 及び実施例 49 記載化合物に関し 3.5 nM であった。

薬理試験例

メタンフェタミンによって増加するマウスの行動量に対する化合物の抑制作用

雄性 I C R (C D - 1) マウス (20-40 g) を使用し、動物の移動を赤外線センサーで感知する行動量測定装置 (ニューロサイエンス社製) を用いて行動量を測定した。化合物もしくは適切な溶媒をマウスに投与し、30 分後に生理食塩水もしくはメタンフェタミンを投与した直後から 60 分間の行動量を測定した。測定期間中のメタンフェタミン投与群の行動量と溶媒投与群の行動量の差を 100% として、試験化合物群の行動量の阻害% で表すことにより評価した。メタンフェタミン (2 mg/kg) の皮下投与により投与後 60 分間の行動量は有意に増加した。本発明に係る m G l u R 1 阻害作用を有する化合物 (10 mg/kg) をメタンフェタミンの 30 分前に経口投与することにより、メタンフェタミンによる行動量増加は明らかに抑制された。その結果を表 1 に示す。

以上の結果より、本発明化合物は、メタンフェタミンに対する強い拮抗作用を示すことが判った。

【0152】

【表 1】

実施例化合物	行動量 (阻害%)
実施例 34	> 75%
実施例 48	> 75%
実施例 49	> 75%

【0153】

本発明に係る化合物は、m G l u R 1 阻害作用を有するが、ここで、「m G l u R 1 阻害作用」とは、m G l u R 1 の機能を阻害するものであればよく、例えば、m G l u R 1 拮抗作用を有するものや、非拮抗的であって m G l u R 1 受容体拮抗作用を有するものなど

が含まれる。

一般式 (I) で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、これを用いた痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安作用、薬物依存、パーキンソン病の治療および／又は予防剤を提供する。

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0154】

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0155】

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤 1.0～100重量%、好ましくは 1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0156】

本発明化合物は代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はどのように解釈すべきである。本発明化合物と代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

本発明の化合物は、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安作用、薬物依存、パーキンソン病等に有効な薬剤（以下、「併用薬剤」という。）と組み合わせて使用することができる。かかる薬剤は、前記疾病の予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を 1 又は 2 以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差を置いて投与してもよい。

【0157】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよ

い。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0158】

本発明の化合物を例えば臨床の場合で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。

【実施例】

【0159】

以下に製剤例、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例1

実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 μ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例2

実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 μ mの大きさの顆粒剤とする。

製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製する。

製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社Wakogel（登録商標）C-300またはバイオタージ社製KP-Sil（登録商標）Silicaプレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製Kieselgel^T 60F₂₅₄，Art. 5744を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製Chromatorex（登録商標）NH（100-250meshまたは200-350mesh）を用いた。

¹H-NMRはVarian社製Gemini（200MHz、300MHz）、Mercury（400MHz）、Inova（400MHz）を使用し、テトラメチルシランを標準物質として用いて測定した。またマススペクトルはWaters社製micromass ZQを使用しエレクトロスプレーイオン化法（ESI）又は大気圧化学イオン化法（APCI）で測定した。

【0160】

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu：イソブチル基

n-Bu: n-ブチル基

t-Bu: t-ブチル基

Me: メチル基

Et: エチル基

Ph: フェニル基

i-Pr: イソプロピル基

n-Pr: n-プロピル基

CDCl₃: 重クロロホルム

CD₃OD: 重メタノール

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s: シングレット

d: ダブルレット

dd: ダブルダブルレット

dt: ダブルトリプレット

ddd: ダブルダブルダブルレット

Sept: セプテット

t: トリプレット

m: マルチプレット

br: ブロード

brs: ブロードシングレット

q: カルテット

J: カップリング定数

H_z: ヘルツ

実施例 1

5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン 20 mg、参考例 5 で得られたスズ試薬 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 30 mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 11 mg のジメチルホルムアミド 2.0 ml 溶液を 115 度にて終夜攪拌した。水を加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物を白色固体として 8.5 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.51-7.66 (5H, m), 8.08-8.28 (4H, m), 8.90-8.98 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 287.2 [M+H]⁺

実施例 2

5-メチル-4-(1-オキシインダン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモ-1-オキシインダン-21 mg と参考例 5 の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 30 mg をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、115 度加熱下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト

濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し表題化合物 2.8 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.74–2.77 (2H, m), 3.21–3.24 (2H, m), 7.49–4.56 (5H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 3

5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール 21 mg と参考例 5 の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 30 mg をトルエン 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、98 度加熱下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し表題化合物 2.8 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 2.87 (3H, s), 7.51–4.57 (5H, m), 7.92–7.93 (2H, m), 8.21 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4

4-(1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

5-ブロモ-1H-インドールと参考例 5 で得られたスズ試薬 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 6.60–6.68 (1H, m), 7.48–7.62 (7H, m), 7.62–7.71 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.20–8.30 (1H, br s)

ESI-MS Found: m/z 275.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 5

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン 42 mg と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリア

ゾール 30 mg をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、115 度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）にて分離精製し表題化合物 2.4 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.24–7.50 (2H, m), 8.06–8.11 (1H, m), 8.15–8.16 (1H, m), 8.18–8.23 (3H, m), 8.44–8.45 (1H, m), 8.93–8.94 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 6

5-メチル-4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

2-ブロモ-ナフタレンと参考例 5 で得られたスズ試薬 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.48–7.65 (7H, m), 7.82–8.02 (4H, m), 8.21 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 286.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7

4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 1-(3-ブロモ-2-フルオロ-4,6-ジメトキシフェニル)-2-シクロヘキシルエタン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、三塩化アルミニウム 1.8 g、二塩化亜鉛 180 mg のジクロロエタン 15 ml 溶液に、2-ブロモ-3,5-ジメトキシ-1-フルオロベンゼン 2.3 g のジクロロエタン 6 ml 溶液、シクロヘキシルアセチルクロライド 2.3 g のジクロロエタン 6 ml 溶液を -10 度にて順次滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 20% 塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて分離精製し表題化合物 780 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90–1.78 (10H, m), 1.85–1.97 (1H, m), 2.66 (2H, dd, $J=1.0, 2.6\text{ Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.27 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 359.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 2-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-3-メチル-4,6-ジメトキシフェニル)

ル) エタン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得た化合物 600 mg のジオキサン 15 ml 溶液に、メチルボロン酸 400 mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 770 mg、炭酸カリウム 2.3 g を室温にて順次加えた後、95度にて26時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1) にて分離精製し表題化合物 370 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.90-1.78 (10H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.03 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.67 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 295.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 2-シクロヘキシル-1-(6-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシ-5-メチルフェニル) エタン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記2) で得た化合物 370 mg のトルエン 10 ml 溶液に三塩化アルミニウム 500 mg を加えた後、95度にて2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=30/1) にて分離精製し表題化合物 230 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.98-1.90 (10H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.08 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=4.4, 6.8\text{ Hz}$), 5.80 (1H, brs), 6.17 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 267.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 3-シクロヘキシル-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3) で得た化合物 230 mg のボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス 0.37 ml 溶液にジメチルホルムアミド 1.4 ml を0度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌した。反応液に、五塩化リン 283 mg とジメチルホルムアミド 7 ml の混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて12時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて分離精製し表題化合物 110 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.15-1.95 (10H, m), 2.19 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.73-2.83 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 277.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) 3-シクロヘキシル-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル) スルホニロキシ-6-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記4) で得た化合物 20 mg のピリジン 1 ml 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 0.1 ml を室温にて加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物 7 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 409.1 [M+H]⁺

6) 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキシ-4H-クロモン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造
上記5) で得た化合物と参考例5と同様のアルキルスズ化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.18-1.32 (3H, m), 1.39-1.53 (2H, m), 1.70-1.98 (5H, m), 2.32 (3H, d, J=3.2 Hz), 2.34 (3H, J=3.2 Hz), 2.79-2.89 (1H, m), 7.50-7.61 (6H, m)

ESI-MS Found: m/z 418.2 [M+H]⁺

実施例 8

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

6-ブロモ-2-メチルキノリンと参考例1で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.55 (3H, d, J=2.0 Hz), 2.79 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 8.05-8.22 (5H, m), 8.41-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 320.2 [M+H]⁺

実施例 9

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-キノキサリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりに6-ブロモキノキサリンを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.60 (3H, d, J=2.0 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.37-8.46 (3H, m), 8.85-8.88 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 307.2 [M+H]⁺

実施例 10

4-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 2 で用いた 5-ブロモ-1-オキソインダンの代わりに 4-ブロモフタルイミドを用いるほかは実施例 2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 7.49-7.51 (2H, m), 7.57-7.59 (3H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.20-8.21 (1H, m), 8.28-8.30 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 305.1 [M+H]⁺

実施例 11

4-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、上記実施例 10 で得た化合物 4-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 10 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、水素化ナトリウムとヨウ化メチルを加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて分離精製し表題化合物 10 mg を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.21 (3H, s), 7.48-7.51 (2H, m), 7.55-7.59 (3H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.19 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 319.2 [M+H]⁺

実施例 12

4-(2,2-ジメチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキソインダン 35 mg と参考例 5 の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 30 mg をトルエン 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、95 度加熱下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて分離精製し表題化合物 5.87 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.07 (2H, s), 7.49-7.60 (5H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.91 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 318.2 [M+H]⁺

実施例 13

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-イミダゾ
[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

6-ブロモ-2-メチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.50 (3H, s), 7.44 (1H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.02-8.12 (1H, m), 8.43-8.50 (1H, m), 8.54 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 14

5-メチル-4-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

6-ブロモクロモンと参考例5と同様のアルキルスズ化合物1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 6.37 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.47-7.59 (6H, m), 7.88 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.32-8.42 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 304.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 15

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾ
ロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

7-ヨード-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの製造

2-フルオロ-4-ヨードピリジン1gとヒドラジン1水和物5mLをアセトニトリル6mLに溶解し80度にて2時間攪拌したのち、溶媒を減圧留去した。残渣にジメチルホルムアミド5mL、オルトギ酸エチル3mLを加え150度で2時間攪拌、室温に冷却後、水を加えて反応を止めた。生成物をクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物680mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.18-7.22 (1H, m), 8.29-8.38 (2H, m), 9.21 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 245.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]トリア
ゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記で得られたハライドと参考例5で得られたスズ試薬1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表

題化合物を得た

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 7.48–7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.02–8.12 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.42–8.51 (1H, m), 8.87 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例16

4-(3,4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.05–2.18 (2H, m), 2.52 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.06 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.50 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.45–7.52 (1H, m), 7.89–8.15 (5H, m), 8.41–8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例17

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.49–7.58 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.02–8.12 (1H, m), 8.43–9.51 (1H, m), 8.43–9.51 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.92 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例18

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-7-イル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロスルホン酸イソキノリン-7-イルエステルを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.47–7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.95 (

^1H , d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.06–8.11 (1H, m), 8.20–8.23 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.44–8.46 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 9.32 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 19

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-3-イル-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例 5 で用いた 6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロスルホン酸イソキノリン-3-イルエステルを用いるほかは実施例 5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.76–2.77 (3H, m), 7.45–7.48 (1H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.02–8.06 (1H, m), 8.42–8.44 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.27 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2,2-ジメチル-1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキシインダン 35 mg と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 30 mg をトルエン 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、115 度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて分離精製し表題化合物 21.8 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 2.51 (3H, m), 3.08 (2H, s), 7.47–7.50 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.04–8.09 (1H, m), 8.43–8.45 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 21

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

2-メチル-6-ブロモキノリンと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 2.78 (4H, s), 7.20 (1H, dd, $J=3.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.01–8.09 (1H, m), 8.09–8.14 (3H, m), 8.17 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=0.8, 2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 320.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 22

1-(6-クロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル)-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

2-クロロ-6-クロロ-[1, 5]ナフチリジンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.80–2.89 (3H, m), 7.47–7.57 (1H, m), 7.68–7.77 (1H, m), 8.02–8.13 (1H, m), 8.41 (1H, td, $J=1.7, 8.5\text{ Hz}$), 8.47–8.51 (1H, m), 8.80–8.87 (1H, m), 9.02–9.11 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 341.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 23

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例22の化合物7.0 mgをエタノール1.5 ml、酢酸エチル1.5 mlに溶解した後、水酸化パラジウム3.0 mg加え、水素雰囲気下室温で30分攪拌した。触媒をろ取した後、溶媒を留去し、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50：50）で精製し表題化合物2.6 mg得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.12 (2H, m), 2.60–2.67 (3H, m), 2.97 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.36 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.92 (1H, br s), 6.8106.88 (1H, m), 7.40–7.49 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.83–8.03 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 311.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 24

4-(5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例23の化合物2.0 mgをピリジン400 μl に溶解した後、無水酢酸40 μl 加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50：50、アンモニア水3滴）で精製し表題化合物2.0 mg得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.02–2.17 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65–2.70 (3H, m), 3.01 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)

z), 3.84 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.99-8.09 (2H, m), 8.40-8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 353.1 [M+H]⁺

実施例 25

4-(2-クロロキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

6-ブロモ-2-クロロキノリンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.56 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 8.03-8.44 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J=0.3$ Hz), 8.42-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 340.0 [M+H]⁺

実施例 26

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例20で用いた5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに5-ブロモ-2-メチル-1-オキシインダンを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.51 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 2.76-2.84 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.2 [M+H]⁺

実施例 27

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール及び1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

上記実施例26で得られた1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール10mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム;ヘキサン/エタノール=2/3)にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化合物の(2R*)体と称する化合物4.35mgを後画分より便宜上、表題化合物の(2S*)体と称する化合物4.59mgを共に白色固体として得た。

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.76-2.84 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.76-2.84 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 28

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2, 2-ジメチル-1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5-ブロモ-2, 2-ジメチルインダン-1-オンと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 2.58 (3H, s), 3.09 (2H, s), 7.22 (1H, dd, $J=3.6, 8.4\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.01-8.07 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 29

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン 180 mg のピリジン 4 ml 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.24 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し表題化合物 83 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 295.0 [M+H]⁺

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.55 (3H, d, J=2.0 Hz), 6.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.47-7.57 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=1.4, 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.05-8.15 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.44-8.52 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.1 [M+H]⁺

実施例 30

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシキノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール

2-メトキシ-6-ブロモキノリンと参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.53 (3H, s), 4.11 (3H, d, J=1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=0.8, 8.8 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.05-8.13 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J=0.8, 3.6 Hz)

ESI-MS Found: m/z 336.2 [M+H]⁺

実施例 31

4-(2-tert-ブチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-tert-ブチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

1-ブロモピナコロン 178 mg をエタノール 2.0 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 156 mg を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=75：25）にて精製して表題化合物を白色固体として186 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 7.16 (1H, dd, J=1.8, 9.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=9

. 5 Hz), 8.19 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 253.2 [M+H]⁺

2) 4-(2-tert-ブチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.47 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.45-7.53 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.02-8.13 (1H, m), 8.42-8.49 (1H, m), 8.54 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 351.2 [M+H]⁺

実施例 32

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

1) 5-ブロモ-1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタンの製造

5-ブロモ-1-オキシインダン 100 mg をトルエン 10 ml に溶解し、1,4-ジブロモブタン 0.3 ml と tert-ブトキシカリウム 132 mg を加え、130度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて分離精製し、表題化合物 71 mg を黄色油状物として得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

実施例20で用いた5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに上記1)で得た5-ブロモ-1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタンを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.63-1.68 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.51 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.12 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 363.2 [M+H]⁺

実施例 33

4-(2-ジメチルアミノキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-

イル) - 5-メチル- [1, 2, 3] トリアゾール

2-ジメチルアミノ-6-ブロモキノリンと参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.27 (6H, s), 6.95 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.45-7.55 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.95 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.01 (1H, brs), 8.09 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 34

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-1-オキシ-2-スピロ-1'-シクロプロピルインダンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 1.0 g のジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム 500 mg を加えた。反応液を10分間攪拌後、ジブロモエタン 1.2 ml を加えた後、室温に昇温し1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5）にて精製して表題化合物を白色固体として700 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.14-1.22 (2H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 3.20 (2H, s), 7.51-7.56 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m)

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.19-1.22 (2H, m), 1.48-1.52 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.31 (2H, s), 7.498-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.06-8.12 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 35

4-(2-クロロ-3-エチルキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-

3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

2-クロロ-3-エチル-6-ブロモキノリンと参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.56 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 2.95 (2H, q, $J=7.6, 14.8\text{ Hz}$), 7.48-7.54 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.09-8.16 (3H, m), 8.21 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=1.2, 4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 36

4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル 500 mg をメタノール 10 ml に溶解しイソプロピルアミン 0.42 ml とトリエチルアミン 0.67 ml を加え、100度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて分離精製し、表題化合物 222 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.31 (2H, s), 4.62-4.69 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られた5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン 280 mg と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 171 mg をトルエン 10 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 42 mg を加え、115度加熱還流下、12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=3/1）にて分離精製し、表題化合物 179 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.43 (2H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 352.2 $[M+H]^+$

実施例 37

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-1-オキシインダ-
ン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5-ブロモ-2-メトキシ-1-インダノンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 100 mg のアセトニトリル 15 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 232 mg を室温に加えた後、4 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5) にて精製して表題化合物を白色固体として 59 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.00 (1H, dd, $J=4.8, 17.1$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J=7.5$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J=4.8, 7.5$ Hz), 7.52-7.66 (3H, m)

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-1-オキシインダ-
ン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J=3.9, 16.8$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=7.8, 16.8$ Hz), 3.68 (3H, s), 4.26 (1H, dd, $J=3.9, 7.8$ Hz), 7.48-7.59 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.06-8.12 (1H, m), 8.45-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 339.1 $[M+H]^+$

実施例 38

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

2-モルホリン-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン 78 mg のジメチルスルホンアミド 2 ml 溶液に、モルホリン 0.28 ml、炭酸カリウム 490 mg を室温にて順次加えた後、115 度にて 7 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) にて分離精製し表題化合物 63 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 293.1 $[M+H]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.76 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.88 (4H, t, $J=4.8$, 9.6 Hz), 7.02 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.00 (2H, dd, $J=2.2$, 9.0 Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.10 (1H, t), 8.44 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 39

4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-3-メチル-4H-クロメン-4-オン 120 mg のピリジン 3 ml 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.23 ml を0度にて加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて分離精製し表題化合物 183 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=2.0$, 8.4 Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 309.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 2.54 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.84 (2H, dd, $J=1.2$, 8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 359.1 [M+H]⁺

実施例 40

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 2-(4-メチルピペラジン)-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン 63 mg のジオキサン 3 ml 溶液に、1-メチルピペラジン 130 mg を室温にて順次加えた後、115度にて11時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて分離精製し表題化合物 45 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 306.1 [M+H]⁺

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, d, J=1.6 Hz), 2.58 (4H, t, J=5.2 Hz), 3.82 (4H, t, J=4.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.94-8.00 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.09 (1H, t, J=8.2, Hz), 8.45 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 404.2 [M+H]⁺

実施例 41

4-(2-イソプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-イソプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

3-メチル-2-ブタノン 2.24 g の無水メタノール 20 ml 溶液を-15度に冷却し、臭素 866 μ l を滴下した。-15度にて5分間、室温にて1時間攪拌したのち、水 20 ml を加えさらに2時間攪拌した。炭酸カリウム 2.6 g を加えた後ジエチルエーテルにて生成物を抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 80 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 2.94 g を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン: 酢酸エチル=75:25）にて精製して表題化合物を白色固体として1.46 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.09 (1H, sept, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=1.9, 9.6\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-イソプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.47 (3H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 3.15 (1H, sept, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.48-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, dt, $J=9.3, 0.7\text{ Hz}$), 8.06-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.54 (1H, dd, $J=1.0, 1.7\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4 2

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルエステルを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.16-2.23 (2H, m), 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.69-2.72 (2H, m), 3.05-3.08 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.80 (1H, m), 8.06-8.14 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4 3

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

5-ブロモ-2-メチル-1-オキソ-イソインドリンの製造

実施例36-1で用いたイソプロピルアミンの代わりにメチルアミンを用いるほかは実施例36-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

実施例 36-2 で用いた 5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-2-メチル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 36-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.24 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 324.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 44

4- (2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) N- (5-ヨード-1H-ピリジン-2-イリデン) -トルエン-4-スルホンアミドの製造

5-ヨード-2-アミノピリジン 25 g、パラトルエンスルホニルクロライド 23.9 g のピリジン 125 ml 溶液を 100 度にて攪拌した。室温に冷却した後、水 250 ml を加え室温にて 3 時間攪拌下した。析出物をろ取、減圧乾燥して、表題化合物 44.1 g を得た。

2) 2- [2- (トルエン-4-スルホニルイミノ) -2H-ピリジン-1-イル] -ペンタン-3-オンの製造

上記 1) で得られた化合物 25.6 g、2-ブロモ-ペンタン-3-オン 13.56 g をテトラヒドロフラン 260 ml に溶解、0 度に冷却後、ジイソプロピルアミン 35.8 ml を滴下した。室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50) で精製し目的化合物を黄色アモルファスとして 22.4 g 得た。

3) 6-ヨード-2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

上記 2) で得られた化合物 22.4 g をクロロホルム 220 ml に溶解し、0 度に冷却後、トリフルオロ酢酸無水物 17.3 ml を滴下した。室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物を淡黄色固体として 11.4 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.76 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=1.6, 9.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=0.8, 9.4\text{ Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=0.8, 1.6\text{ Hz}$)

4) 4- (2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 3) で得られたハライドと参考例 1 で得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.59 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.40-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.02-8.11 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.42-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 45

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5-ブロモ-2-メチルカルボニルオキシ-1-インダノンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 200 mg のアセトニトリル 30 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 465 mg を室温で加えた後、4 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸 40 ml に溶解し室温で炭酸銀 340 mg を加えた後、12 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した後、クロロホルムに溶解した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:10) にて精製して表題化合物を白色固体として 200 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J=4.5, 17.1\text{ Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=7.5, 17.1\text{ Hz}$), 5.39 (1H, dd, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.5 Hz), 7.55-7.69 (3H, m)

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.13 (1H, dd, $J=5.1, 17.1\text{ Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=7.8, 17.1\text{ Hz}$), 5.49 (1H, dd, $J=5.1, 7.8\text{ Hz}$), 7.48-7.54 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.05-8.12 (1H, m), 8.45-8.49 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 367.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 46

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 41 で得られたハライドと参考例 3 で得られたスズ試薬 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.53 (3H, s), 3.15 (1H, sept, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.19-7.29 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.99-8.09 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 47

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-4-ヒドロキシーインダ
ン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 45 で得られた 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシーインダ-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 6 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 滴を室温で加えた。室温で 1 時間攪拌後、クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) にて精製して表題化合物 1.3 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 2.89 (1H, br s), 3.10 (1H, dd, $J=5.1, 16.5\text{ Hz}$), 3.66 (1H, dd, $J=7.5, 16.5\text{ Hz}$), 4.61 (1H, dd, $J=5.1, 7.5\text{ Hz}$), 7.49-7.53 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.06-8.13 (1H, m), 8.47-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 325.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 48

4 - (2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-
フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

シクロプロピルメチルケトン 2.24 g の無水メタノール 20 ml 溶液を -15 度に冷却し、臭素 866 μl を滴下した。0 度にて 5 分間、室温にて 1 時間攪拌したのち、水 20 ml を加えさらに 2 時間攪拌した。炭酸カリウム 2.6 g を加えた後ジエチルエーテルにて生成物を抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 80 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 2.94 g を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) にて精製して表題化合物を白色固体として 1.77 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.82–1.08 (4 H, m), 1.93–2.08 (1 H, m), 7.16 (1 H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.33 (1 H, s), 7.38 (1 H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.16 (1 H, s)
 ESI-MS Found: m/z 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-シクロプロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1)で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98–1.03 (4 H, m), 2.00–2.18 (1 H, m), 2.47 (3 H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.45–7.52 (3 H, m), 7.60 (1 H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.06–8.10 (1 H, m), 8.46 (1 H, td, $J=1.7, 4.8\text{ Hz}$), 8.51 (1 H, dd, $J=1.0, 1.7\text{ Hz}$)
 ESI-MS Found: m/z 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 49

4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル700 mgをトルエン20 mlに溶解しシクロプロピルアミン0.40 mlとトリエチルアミン1.0 mlを加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物336 mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68–0.93 (4 H, m), 2.88–2.93 (1 H, m), 4.29 (2 H, s), 7.56–7.59 (2 H, m), 7.68 (1 H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 252.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン300 mgと1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスズ-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール185 mgをトルエン10 mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム45 mgを加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=3/1、5/1)にて分離精製し、表題化合物87.7 mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88–0.98 (4 H, m), 2.5

0 (3 H, d, $J=2.4$ Hz), 2.95-3.00 (1 H, m), 4.41 (2 H, s), 7.48-7.52 (1 H, m), 7.93 (1 H, m), 7.94-7.95 (2 H, m), 8.06-8.10 (1 H, m), 8.45-8.47 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 350.2 [M+H]⁺

実施例 50

4-(2-イソプロピル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキシインダンの製造

窒素雰囲気下、5-ブロモ-1-オキシインダン 100 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、-78 度まで冷却後、ヘキサメチルホスホルアミド 0.4 ml と *n*-ブチルリチウム 1.57 M ヘキサン溶液 0.3 ml、ヨウ化イソプロピル 1.0 ml を加え、-78 度で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて分離精製し表題化合物 26 mg を白色固体として得た。

2) 4-(2-イソプロピル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキシインダンを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.83 (3 H, d, $J=6.8$ Hz), 1.08 (3 H, d, $J=7.2$ Hz), 2.43-2.47 (1 H, m), 2.51 (3 H, d, $J=2.0$ Hz), 2.70-2.76 (1 H, m), 2.99-3.04 (1 H, m), 3.20-3.26 (1 H, m), 7.49-7.52 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.86 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (1 H, s), 8.07-8.11 (1 H, m), 8.46-8.47 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.2 [M+H]⁺

実施例 51

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチル-2-メチルカルボニルオキシ-1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 45 で得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 10 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に 60% 水素化ナトリウム 3 mg を室温で加えた。室温で 30 分攪拌後、ヨウ化メチル 5 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) にて精製して表題化合物 3.5 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.51 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.24 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 7.47-7.55 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.06-8.12 (1H, m), 8.45-8.49 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 52

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 51 で得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチル-2-メチルカルボニルオキシ-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 30 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 100 μl を室温で加えた。室温で 1 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) にて精製して表題化合物 10 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 2.52 (3H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 2.70 (1H, br s), 3.32 (3H, s), 7.47-7.59 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.05-8.12 (1H, s), 8.42-8.49 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 53

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5-ブロモ-2-メチルカルボニルオキシ-1-インダノンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 1.0 g のアセトニトリル 150 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 2.1 g を室温で加えた後、3 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸 200 ml に溶解し室温で炭酸銀 1.7 g を加え、12 時間、加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した後、クロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10) にて精製して表題化合物を白色固体として 910 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J=4.5, 17.1\text{ Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=7.5, 17.1\text{ Hz}$), 5.39 (1H, dd, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.5 Hz), 7.55-7.69 (3H, m)

5-ブロモ-2-メチル-2-メトキシ-1-インダノンの製造

上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-メチルカルボニルオキシ-1-インダノン 850 mg

g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に 60% 水素化ナトリウム 640 mg を室温で加えた。室温で 10 分攪拌後、ヨウ化メチル 3.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。5% 含水ジメチルホルムアミド 2 ml を加えさらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10）にて精製して表題化合物 400 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 3.05 (1H, d, $J = 17.5\text{ Hz}$), 3.28 (3H, s), 3.33 (1H, d, $J = 17.5\text{ Hz}$), 7.52–7.66 (3H, m)

3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 2) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 2.51 (3H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 3.15 (1H, d, $J = 17.4\text{ Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J = 17.4\text{ Hz}$), 7.45–7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.05–8.12 (1H, m), 8.44–8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 5 4

4-(2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 及び 4-(2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 5 3 で得られたラセミ体 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 7.0 mg を光学活性カラム（ダイセル社製 CHIRALPAK AD-H カラム；ヘキサン／エタノール = 400/600）にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の (2S*, 2R*) 体と称する化合物 2.5 mg を、後画分より、便宜上、表題化合物の (2R*, 2S*) 体と称する化合物 2.5 mg を共に白色固体として得た。

4-(2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.48 (3H, s), 2.51 (3H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 3.15 (1H, d, $J = 17.4\text{ Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J = 17.4\text{ Hz}$), 7.45–7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.05–8.12 (1H, m), 8.44–8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.1 $[M+H]^+$

4-(2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1.48 (3H, s), 2.51 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 3.15 (1H, d, $J=17.4$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J=17.4$ Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.05-8.12 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.1 $[M+H]^+$

実施例 55

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ピロリジン-1-イル-キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

2-ピロリジン-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン 40 mg のジオキサン 2 ml 溶液に、ピロリジン 100 mg を室温にて順次加えた後、115度にて6時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて分離精製し表題化合物 35 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 277.0 $[M+H]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ピロリジン-1-イル-キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

1 HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.07 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.52 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.66 (4H, br s), 6.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.93 (2H, t, $J=10.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.01 (1H, t, $J=8.4, 16.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=4.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 375.2 $[M+H]^+$

実施例 56

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-4-オキシ-4-メチルクロメン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 7-(トリフルオロメチル)スルホニロキシ-2-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-2-メチル-4H-クロメン-4-オン 110 mg のピリジン 3 ml 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.2 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1）にて分離精製し表題化合物 112 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 309.1 [M+H]⁺

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-4-オキシソ-4-メチル-クロメン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1 で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 20 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.43 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.48-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.05-8.15 (1H, m), 8.29 (1H, J=8.0 Hz), 8.48 (1H, J=4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 337.1 [M+H]⁺

実施例 57

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(1-オキシソ-2-メチル-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに 5-ブロモ-2-メチル-1-オキシインダンを用い、参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの代わりに参考例 3 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.57 (3H, s), 2.79-2.83 (1H, br), 3.46-3.52 (1H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02-8.05 (1H, m), 8.45 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 323.2 [M+H]⁺

実施例 58

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシソ-1H-イン

デン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに 5-ブロモ-1-オキソ-1H-インデンを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 3.87 (1H, m), 4.55 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.99-8.03 (1H, m), 8.43-8.44 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 613.3 $[2M+H]^+$

実施例 59

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチル-1-オキソ-1H-インデン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに 5-ブロモ-2-メチル-1-オキソ-1H-インデンを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.48 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.21-7.22 (1H, m), 7.48-7.51 (4H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 321.1 $[M+H]^+$

実施例 60

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 20 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 2.60 (3H, s), 7.22 (1H, dd, $J=3.6, 8.8$), 7.80 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.00-8.07 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.44-8.47 (1H, d, m)

ESI-MS Found: m/z 337.1 $[M+H]^+$

実施例 61

4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリンの製造

実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 4-(2-シクロプロピル-ブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスズ-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの代わりに参考例 3 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-トリブチルスズ-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.98 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.96-3.00 (1 H, m), 4.41 (2 H, s), 7.20-7.23 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.93-7.95 (2 H, m), 8.01-8.05 (1 H, m), 8.45 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 350.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 62

4-(ベンズチアゾール-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

6-ブロモベンズチアゾールと参考例 1 のスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様な方法により反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (3 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.48-8.48 (6 H, m), 9.06 (1 H, s)

ESI-MS Found: m/z 312.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 63

4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-(2-フルオロ-4, 6-ジメトキシフェニル) プロパン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、三塩化アルミニウム 2.4 g、二塩化亜鉛 240 mg のジクロロエタン 40 ml 溶液に、3, 5-ジメトキシ-1-フルオロベンゼン 2 g のジクロロエタン 5 ml 溶液、プロピオニルクロライド 1.3 mg のジクロロエタン 5 ml 溶液を -10 度にて順次滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 20% 塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて分離精製し表題化合物 1.5 g を白色固体として得た。

2) 1-(6-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 1.5 g のトルエン 20 ml 溶液に三塩化アルミニ

ウム 2.4 g を加えた後、95 度にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、析出してきた白色固体を濾取し表題化合物 930 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 185.0 $[M+H]^+$

3) 5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 2) で得た化合物 930 mg のボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス 2.2 ml 溶液にジメチルホルムアミド 8.4 ml を 0 度にて滴下した後、0 度にて 15 分間攪拌した。反応液に、五塩化リン 1.74 g とジメチルホルムアミド 45 ml の混合溶液を 0 度にて滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に塩酸メタノール溶液を加えた後、70 度にて 20 分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10/1）にて分離精製し表題化合物 980 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 195.0 $[M+H]^+$

4) 5-フルオロ-7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 3) で得た化合物 980 mg のピリジン 10 ml 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 1.7 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 3/1）にて分離精製し表題化合物 760 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 327.0 $[M+H]^+$

5) 4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 4) で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 20 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.54 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.49-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.09 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 355.0 $[M+H]^+$

実施例 64

5-メチル-4-(3-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-7-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンと参考例6と同様のアルキルスズ化合物1-(3-ピリジル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 2.61 (3H, s), 5.59 (1H, dd, $J=5.0, 8.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.90-7.96 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.81-8.86 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 65

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メタンスルホニル-キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

6-ブロモ-2-メタンスルホニル-キノリンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.40-3.55 (3H, m), 7.49-7.57 (1H, m), 8.05-8.56 (7H, m)

ESI-MS Found: m/z 384.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 66

4-[(2-イソプロピル-メチル-アミノ)-キノリン-6-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) (6-ブロモ-2-キノリル)メチル(メチルエチル)アミンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン63mgのジメチルスルホンアミド5mL溶液に、N-メチルイソプロピルアミン180mg、炭酸カリウム200mgを室温にて順次加えた後、110度にて4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物18mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 4.94-5.03 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=0.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-[(2-イソプロピル-メチル-アミノ)-キノリン-6-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22-1.30 (6H, m), 2.51 (3H, d, J=2.4Hz), 3.04 (3H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.2Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (2H, t, J=6.6Hz), 7.99 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.45 (1H, dt, J=1.6, 3.2, 4.8Hz)

ESI-MS Found: m/z 377.2 [M+H]⁺

実施例67

4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン102mgのジメチルホルムアミド3mL溶液に参考例1で得られた1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール78.4mg、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム8.8mgおよびトリフェニルアルシン18.7mgを加え、80度にて8時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製し表題化合物6.0mgを無色色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.55 (3H, d, J=1.9Hz), 5.24 (2H, s), 7.33-7.39 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J=4.7 and 6.9Hz), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.06-8.12 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.38-8.47 (2H, m), 8.59 (1H, d, J=2.2Hz)

ESI-MS Found: m/z 413.1 [M+H]⁺

実施例68

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) トリフルオロメタンスルホン酸6-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルエステルの製造

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルエステル200mgをジメチルホルムアミド3mLに溶解し、60%水素化ナトリウム54mgとヨウ化メチル1.0mLを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物42mgを黄色油状物として得た。

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに上記 1) で得られたトリフルオロメタンスルホン酸 6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルエステルを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.88-1.99 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.50 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 2.62-2.68 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.06-8.10 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.45-8.46 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 69

4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

3-ベンジル-4-オキソ-6-(2-トリメチルシリルエチニル)-3,4-ジヒドロキナゾリンの製造

窒素雰囲気下、3-ベンジル-6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン 501 mg のジメチルホルムアミド 1.5 mL 溶液にトリメチルシリルアセチレン 947 mg、ヨウ化銅 (I) 54.7 mg、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 54.2 mg およびトリエチルアミン 3 mL を順次加え 100 度にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち水を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/7) にて分離精製し表題化合物 570 mg を無色油状物として得た。

2) 3-ベンジル-6-エチニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 570 mg のメタノール 34 mL 溶液に炭酸カリウム 1.16 g を加え室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち水を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて分離精製し表題化合物 322 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.19 (1H, s), 5.20 (2H, s), 7.31-7.37 (5H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=1.9$ and 8.5 Hz), 8.10 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$)

3) 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記2)で得た化合物 114 mg およびフェニルアジド 52.4 mg の水-tert-ブタノール (1:1) 3 mL 溶液に 1 M アスコルビン酸ナトリウム水溶液および硫酸銅 (II) 5 水和物を順次加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) にて分離精製し表題化合物 23.0 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (2H, s), 7.31-7.39 (5H, m), 7.46-7.61 (3H, m), 7.80-7.84 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.52 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.6 Hz), 8.69 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 70

4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

4-アジド-5-ブロモ-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 1.39 mL のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を -78 度に冷却後、2.66 M の *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 3.8 mL を滴下した。反応液を 0 度まで昇温、5 分間攪拌した後、再び -78 度まで冷却し、5-ブロモ-2-フルオロピリジン 1.74 g のテトラヒドロフラン 5.0 mL の溶液を加えた。-78 度にて 10 分間攪拌した後 *n*-ドデシルベンゼンスルホンアジド 2.34 g のテトラヒドロフラン 5.0 mL 溶液を加え攪拌、反応液を -60 度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=80:20) にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として 1.70 g 得た。

2) 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1)で得た化合物 1.70 g のトルエン 3.0 mL 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 2.20 g を加え 120 度にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10) にて精製して表題化合物を 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールとの混合物として 670 mg 得た。

3) 4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記2)で得られたスズ試薬の混合物と実施例 36 で得られたハライドを用い実施例 67 と同様にして表題化合物を 4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールとの混合物として 6.0 mg 得た。

上記で得られた化合物の混合物 2.5 mg をメタノールに溶解し、10%パラジウム-炭

素 2. 5 mg を加え、室温にて 20 分攪拌した。触媒をろ取したのち溶媒を留去、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し表題化合物 0. 68 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1. 32 (6 H, d, $J=6. 8\text{ Hz}$), 2. 67 (3 H, s), 4. 47 (2 H, s), 4. 72 (1 H, sept, $J=6. 8\text{ Hz}$), 7. 49–7. 56 (1 H, m), 7. 73–7. 80 (1 H, m), 7. 93–7. 99 (2 H, m), 8. 47–8. 51 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 352. 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 71

4-(2-tert-ブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-tert-ブチル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに tert-ブチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 56 (9 H, s), 4. 43 (2 H, s), 7. 55–7. 63 (3 H, m)

ESI-MS Found: m/z 268. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

2) 4-(2-tert-ブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-tert-ブチル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 60 (9 H, s), 2. 49 (3 H, d, $J=2. 0\text{ Hz}$), 4. 55 (2 H, s), 7. 48–7. 52 (1 H, m), 7. 78–7. 80 (1 H, m), 7. 89–7. 91 (1 H, m), 7. 93 (1 H, s), 8. 05–8. 11 (1 H, m), 8. 45–8. 47 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 366. 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 72

4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-エチル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにエチルアミンを用いるほかは実施例 50-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 27 (3 H, t, $J=7. 2\text{ Hz}$), 3. 66 (2 H, q, $J=7. 2\text{ Hz}$), 4. 36 (2 H, s), 7. 58–7. 61 (

2 H, m), 7.69-7.71 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 240.1 [M+H]⁺

2) 4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-エチル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.51 (3 H, d, J=2.0 Hz), 3.72 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.48 (2 H, s), 7.49-7.52 (1 H, m), 7.80-7.83 (1 H, m), 7.84-7.96 (1 H, m), 7.98 (1 H, s), 8.06-8.11 (1 H, m), 8.45-8.47 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 338.2 [M+H]⁺

実施例 73

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

7-ヒドロキシ-2-メトキシ-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、2, 7-ジメトキシ-4H-クロメン-4-オン 103 mg のトルエン 5 ml 溶液に三塩化アルミニウム 170 mg を加えた後、90 度にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、析出してきた白色固体を濾取し分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて分離精製し表題化合物 62 mg を白色固体として得た。

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4.02 (3 H, s), 5.58 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J=2.0 Hz), 6.90 (1 H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.91 (1 H, d, J=8.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 193.0 [M+H]⁺

2) 7-(トリフルオロメチル)スルホニロキシ-2-メトキシ-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 62 mg のピリジン 2 ml 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 0.11 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて分離精製し表題化合物 18 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 325.0 [M+H]⁺

3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-4-オキソ-4H

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記2)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.54 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.02 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.49-7.54 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J=1.2, 8.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.06-8.13 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例74

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例69で用いた6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに7-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン101 mgを用いるほかは実施例69と同様の方法により反応を行い、表題化合物16.7 mgを無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.64 (3H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 8.05-8.13 (4H, m), 8.42-8.48 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例75

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例69で用いた6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに6-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン109 mgを用いるほかは実施例69と同様の方法により反応を行い、表題化合物21.0 mgを無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 3.64 (3H, s), 7.48-7.53 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.06-8.12 (2H, m), 8.36-8.48 (2H, m), 8.59 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例76

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-5-メチル-1H-[1,2,3]

] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.72-3.76 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.35-4.50 (3H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 270.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル]-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.63 (1H, br), 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.77-3.82 (1H, m), 3.90-3.93 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.47-4.61 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 77

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-(2, 3-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール1) N-メチル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミドの製造

7-ブロモ-1H-ベンゾ [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン 6.28 g に 2.0 M メチルアミン-メタノール溶液 30 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、表題化合物 6.57 g を得た。

2) 7-ブロモ-2, 3-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの製造

N-メチル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミド 979 mg に無水酢酸 5 mL を加え、7 時間加熱還流した。過剰の試薬を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて分離精製し表題化合物 618 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 3.61 (3H, s), 7.51–8.11 (3H, m)

ESI-MS Found: m/z 254.9 [M+H]⁺

3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-(2,3-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

製造法 69 で用いた 6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記 2) で得た化合物 41.7 mg を用いるほかは製造法 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 7.6 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 3.66 (3H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 8.03–8.12 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.0 [M+H]⁺

実施例 78

4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 36 で得られたハライドと参考例 2 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.43 (2H, s), 4.71 (1H, sept, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.47–7.51 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.33–8.36 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.57–8.62 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 338.1 [M+H]⁺

実施例 79

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 7-((トリフルオロメチル)スルホニオキシ)-3-メチルクロマン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-3-メチルクロマン-4-オン 70 mg のピリジン 1 ml 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 0.13 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて分離精製し表題化合物

物 92 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.80–2.96 (1H, m), 4.21 (1H, t, $J=11.4\text{ Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=5.4, 11.4\text{ Hz}$), 6.90–6.96 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 311.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3SR)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.87–2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, $J=11.2\text{ Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=5.0, 11.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.46–7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.04–8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例80

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3R*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール及び1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例79で得た1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3SR)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK-ADカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=800/200)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(3R*)体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(3S*)体と称する化合物を共に白色固体として得た。

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3R*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.87–2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, $J=11.2, 22.4\text{ Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=5.0, 11.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.46–7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.04–8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.6, 3.2, 4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S*)-メチル-4-オキソ-ク
ロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (3H, d, J=7.2Hz), 2.50 (3H, d, J=2.0Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, J=11.2, 22.4Hz), 4.57 (1H, dd, J=5.0, 11.4Hz), 7.42 (1H, s), 7.46-7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.0Hz), 8.04-8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, J=1.6, 3.2, 4.4Hz)

ESI-MS Found: m/z 339.1 [M+H]⁺

実施例 81

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソ-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、5-ブロモ-1-オキソ-イソインドリン 70mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、0度 に冷却後、N,N-ジメチルアミノピリジン 4mg とジtert-ブチルジカルボネート 144mg を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて分離精製し表題化合物 51.2mg を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.60 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.62-7.65 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz)

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

実施例 5 で用いた 6-ブロモキノリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソ-イソインドリンを用いるほかは実施例 5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記 2) より得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 25mg を 5% トリフルオロ酢酸クロロホルム溶液 1.0ml に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) にて分離精製し表題化合物 4.1mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.49 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 4.56 (2H, s), 7.65–7.68 (1H, m), 7.96–7.98 (2H, m), 8.04 (1H, br), 8.25–8.30 (1H, m), 8.52–8.53 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 82

4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H- $\{1,2,3\}$ トリアゾール

N-ベンジル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミドの製造

実施例 79-1 で用いたメチルアミンの代わりにベンジルアミンを用いるほかは実施例 79-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 3-ベンジル-7-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの製造

N-ベンジル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミド 1.85 g にギ酸 10 mL を加え、2 時間加熱還流した。過剰の試薬を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=7/3）にて分離精製し表題化合物 821 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.18 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.7.34 (5H, s), 7.59–7.63 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

3) 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

実施例 69 で用いた 6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記 2) で得た 3-ベンジル-7-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンを用いるほかは実施例 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 5.24 (2H, s), 7.33–7.41 (5H, m), 7.50 (1H, dd, $J=5.0, 7.6\text{ Hz}$), 8.05–8.12 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.45–8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 83

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ $\{1,2-a\}$ ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 48 で得られたハライドと参考例 3 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジ

ン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.98 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.94-3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.92-7.96 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 349.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 84

4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4, -ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 7-ブロモ-2-エチル-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの製造

N-メチル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミド 796 mg の N-メチル-2-ピロジリノン溶液 1 mL に オルトプロピオン酸エチル 1.5 mL および酢酸 30 μL を加え、100度にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて分離精製し表題化合物 653 mg を無色固体として得た。

2) 4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4, -ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 69 で用いた 6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記 1) で得た化合物を用いるほかは実施例 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.56 (3H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 2.90 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.66 (3H, s), 7.248-7.52 (1H, m), 7.98-8.13 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 365.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 85

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソ-イソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにプロピルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$),

1. 66-1. 71 (2H, m), 3. 56 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4. 35 (2H, s), 7. 58-7. 60 (2H, m), 7. 70 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 254. 2 [M+H] +

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

1 HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0. 97-1. 01 (3H, m), 1. 71-1. 76 (2H, m), 2. 51 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3. 60-3. 64 (2H, m), 4. 47 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 81 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7. 95-7. 98 (2H, m), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 8. 46-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 352. 3 [M+H] +

実施例 86

4-(2-ベンジル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) 5-ブロモ-2-ベンジル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにベンジルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

1 HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4. 24 (2H, s), 4. 78 (2H, s), 7. 26-7. 36 (5H, m), 7. 54 (1H, s), 7. 59-7. 62 (1H, m), 7. 75 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 302. 1 [M+H] +

2) 4-(2-ベンジル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-ベンジル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

1 HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2. 49 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 4. 36 (2H, s), 4. 84 (2H, s), 7. 28-7. 38 (5H, m), 7. 48-7. 51 (1H, m), 7. 84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8. 06-8. 10 (1H, m), 8. 45-8. 46 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 400. 2 [M+H] +

実施例 87

4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 49-1 で得られた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンと参考例 4 の化合物 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 20 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.98 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.94-3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.92-7.96 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 349.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 88

4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-シクロプロピルメチル-1-オキソ-イソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-シクロプロピルメチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.31-0.56 (2H, m), 0.56-0.60 (2H, m), 0.99-1.08 (1H, m), 3.47 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.47 (2H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-2-シクロプロピルメチル-1-オキソ-イソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.35-0.38 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.04-1.14 (1H, m), 2.51 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.53 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 7.95-7.99 (2H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 364.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 89

4-(2-イソブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロ

ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール1) 5-ブロモ-2-イソプロチル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-イソプロチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.01-2.08 (1H, m), 3.41 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.36 (2H, s), 7.58-7.60 (2H, m), 7.70-7.72 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 268.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-イソプロチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-イソプロチル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.04-2.13 (1H, m), 2.51 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.46-3.48 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.95-7.98 (2H, m), 8.06-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 366.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 90

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール1) 1-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル) プロパン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、N, N'-ジメチル-エタン-1, 2-ジアミン 0.6 ml のトルエン 26 ml 溶液に、トリエチルアルミニウム 15% ヘキサン溶液を 0 度にて滴下した後、室温にて 1 時間攪拌し、2, 6-ジメトキシニコチン酸アシッドメチルエステル 1 g のトルエン 5 ml 溶液を室温にて滴下した後、130 度 1 時間攪拌した。反応液を氷冷下まで冷却後、1M 塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 156 mg を得た。

ESI-MS Found: m/z 196.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 3-メチル-7-メトキシ-8-アザ 4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 150 mg のトルエン 5 ml 溶液に三塩化アルミニウム 261 mg を加えた後、90 度にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。窒素雰囲気下、得られた残渣 37 mg のボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス 0.1 ml 溶液にジメチルホルムアミド 0.3 ml を 0 度にて

滴下した後、0度にて15分間攪拌した。反応液に、五塩化リン68mgとジメチルホルムアミド1.6mlの混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて3時間攪拌した。反応液に塩酸メタノール溶液を加えた後、70度にて20分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物26mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.03 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 4.05 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 192.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 7-ヒドロキシ-3-メチル-8-アザ4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記2)で得た化合物26mgのトルエン2ml溶液に三塩化アルミニウム75mgを加えた後、90度にて8時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝9／1）にて分離精製し表題化合物11mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 378.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-8-アザ4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3)で得た化合物7mgのジクロロメタン1ml溶液に、4-メチル-2,6-ジターシャルプチルピリジン0.01ml、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.015mlを0度にて順次加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物10mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.07 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 310.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記4)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$),

2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J=5.0, 11.4$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.46-7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.04-8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.6, 4.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 338.2 [M+H]⁺

実施例 91

4-(3,3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 3,3-ジメチル-7-メトキシクロマン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、3-メチル-7-メトキシクロマン-4-オン 240 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液にヨウ化メチル 0.4 ml を加えた後、水素化カリウムを 100 mg 加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて分離精製し表題化合物 145 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (6H, d, $J=0.8$ Hz), 3.84 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 4.14 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.57-6.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 207.1 [M+H]⁺

7-ヒドロキシ-3,3-ジメチルクロマン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 67 mg のトルエン 3 ml 溶液に三塩化アルミニウム 110 mg を加えた後、90 度にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて分離精製し表題化合物 50 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (6H, s), 4.13 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 193.1 [M+H]⁺

3) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3,3-ジメチルクロマン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 3) で得た化合物 50 mg のジクロロメタン 2 ml 溶液に、4-メチル-2,6-ジターシャルブチルピリジン 0.06 ml、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 0.05 ml を 0 度にて順次加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサ

ン／酢酸エチル＝3／1) にて分離精製し表題化合物 40 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.22 (6H, s), 4.21 (2H, s), 6.90–6.97 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J=0.4$, 8.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 325.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 4-(3,3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記3) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.25 (6H, s), 2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.21 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.47–7.54 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.05–8.11 (1H, m), 8.43–8.49 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 92

4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例49-1で得られた5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンと参考例5の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例20と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 0.89–0.98 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.93–3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.50–7.62 (5H, m), 7.77–7.82 (1H, m), 7.91–7.97 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 93

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1a-メチル-2-オキソ-1,1a,2,7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロパ[b]ナフタレン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム 3 mg とトリメチルスルホニウムヨージド 13 mg の混合物にジメチルスルホンアミド 3 ml を加え室温にて20分間攪拌後、4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 20 mg のジメチルスルホンアミド 3 ml 溶液を加え室温にて2時間攪拌後、50度にて1時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 13 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.34–1.54 (2 H, m), 1.40 (3 H, s), 2.48 (3 H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 4.44 (1 H, dd, $J=4.0, 5.2\text{ Hz}$), 7.39 (1 H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.47–7.53 (2 H, m), 8.01 (1 H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.03–8.10 (1 H, m), 8.46 (1 H, dt, $J=1.0, 4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 94

4-(2-メチル-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-メチルイソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン 100 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に 0 度にて 60% 水素化ナトリウム 18 mg を加え 30 分間攪拌後、ヨウ化メチル 0.03 ml を 0 度にて加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 24 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 3.59 (3 H, s), 6.39 (1 H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.09 (1 H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.56 (1 H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.67 (1 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.27 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 238.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-メチル-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 67 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.54 (3 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.64 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.13 (1 H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.48–7.54 (1 H, m), 7.89 (1 H, dd, $J=1.6, 8.0\text{ Hz}$), 8.00 (1 H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.06–8.14 (1 H, m), 8.45–8.49 (1 H, m), 8.55 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 323.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 95

4-(2-エチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジンの製造

1-ブロモ-2-ブタノン 5.0 g をエタノール 80 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 5.71 g を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=75：25）にて精製して表題化合物を白色固体として 4.82 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.82 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=1.9, 9.5\text{ Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-エチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1) で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、を用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.48 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.87 (2H, dq, $J=0.76, 7.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=0.73\text{ Hz}$), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, td, $J=0.7, 9.3\text{ Hz}$), 8.05-8.11 (1H, m), 8.45-8.48 (1H, m), 8.54-8.55 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 96

4-(2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

4-(2-メチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 5 mg のエタノール 10 ml 溶液にパラジウムカーボン 20 mg を加えた後、Parr を用いて水素添加を行った。8時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1）にて分離精製し表題化合物 1 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.64 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.48-7.54 (1H, m), 7.89 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.06-8.14 (1H, m), 8.45-8.49 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 97

([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) (6-ブロモ-[1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、3, 6-ジブロモ-[1, 8] ナフチリジン 149 mg のジメチルホルムアミド 1 mL 溶液に 5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 79 mg、酢酸ナトリウム 46 mg および トランス-ジ-μ-アセタトビス [2-(ジ-ortho-トリルホスフィノ) ベンジル] ジパラジウム (II) 55 mg を加え、140 度にて 23 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化合物 8.6 mg を無色固体として得た。

2) ([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物 8.6 mg にアルコール性水酸化カリウム溶液 1 mL および触媒量の水酸化パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下 30 分間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて分離精製し表題化合物 0.52 mg を無色固体として得た。

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.63 (3H, s), 7.50-7.60 (5H, m), 8.20-8.33 (2H, m), 8.68 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.15-9.19 (1H, m), 9.57 (1H, d, J=2.5 Hz)

ESI-MS Found: m/z 288.1 [M+H]⁺

実施例 98

5-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 2-イソプロピル-1-オキソ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] -ジオキソボラン-2-イル)-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、実施例 39 で得られた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン 1.01 g、ビス (ピナコレート) ジボラン 1.02 g、酢酸カリウム 1.18 g、1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン 110 mg、[1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] ジクロロパラジウム 163.2 mg、の 1, 4-ジオキサン 15 mL 溶液を 90 度にて 8 時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物をセライトろ過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:50) にて精製して表題化合物を白色固体として 1.70 g 得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.85-0.94 (4H, m), 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.90-3.00 (1H, m), 4.30 (2H, s), 7.81-7.95 (3H, m)

2) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1,

2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸エチルの製造

参考例 1-1 の化合物 3-アジド-2-フルオロピリジン 800 mg のトルエン 5 ml 溶液に 3-(トリメチルシリル) プロピン酸エチル 1.3 ml を加え 120 度にて 1 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 512 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.31 (3H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸の製造

上記 2) で得られた化合物 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸エチル 512 mg をエタノール 10 ml に溶解し、0 度に冷却後、1 N 水酸化カリウム水溶液を 1.66 ml 滴下し室温で 4 時間攪拌した。1 M 塩酸で反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで逆抽出し、水層を 1 M 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1.17 g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.42 (9H, s), 7.52-7.55 (1H, m), 8.12-8.17 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 281.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸アミドの製造

上記 3) で得られた化合物 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸 634 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解しトリエチルアミン 1.0 ml を加えた後反応液を 0 度に冷却し、イソブチルクロロホルメート 927 mg のテトラヒドロフラン溶液 5 ml を加え 30 分間攪拌した。さらに重炭酸アンモニウム 214 mg を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて分離精製し表題化合物 435 mg を白色固体として得た。

5) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 4) で得られた化合物 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸アミド 170 mg をジクロロメタン 10 ml に溶解しトリフルオロ酢酸を 0.11 ml 加え 5 分間攪拌した。さらに 2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェート 796 mg とトリエチルアミン 0.8 ml を加え 4 時間攪拌した。反応液に水を加え溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）にて分離精製し表題化合物 79.4 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.50 (9H, s), 7.49–7.52 (1H, m), 8.05–8.10 (1H, m), 8.48–8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

6) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヨード-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記5) で得られた化合物 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシリル-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 35 mg をテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解しシルバーテトラフルオロボレイト 52 mg とヨウ素 168 mg を加え室温で 10 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて分離精製し表題化合物 31 mg を白色固体として得た。

7) 5-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られた化合物 2-イソプロピル-1-オキソ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]-ジオキソボラン-2-イル)-イソインドリン 35 mg と上記6) で得られた化合物 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヨード-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 31 mg をジメチルホルムアミド 3.0 ml に溶解し、[1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム 27 mg を加え、80 度加熱下 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）にて分離精製し表題化合物 0.74 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93–0.98 (4H, m), 2.99–3.00 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.54–7.57 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.14–8.16 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.55 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 361.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 1

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

3-アジド-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 5.3 ml のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を -78 度に冷却後、この溶液に、1.58 M の *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 24 ml を滴下した。反応液を 0 度まで昇温、5 分間攪拌した後、再び -78 度まで冷却し、2-フルオロピリジン 3.7 g のテトラヒドロフラン 10 ml の溶液を加えた。-78 度にて 10 分間攪拌した後 *n*-ドデシルベンゼンスルホンアジド 8.9 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え攪拌、反応液を -60 度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 75 : 25）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として 3.02 g 得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物 3.02 g のトルエン 10 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 10 g を加え 120 度にて 3 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 75 : 25）にて精製して表題化合物を黄色油状物として 6.40 g 得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.19-1.29 (12H, m), 1.35-1.66 (6H, m) 2.28 (3H, d, J = 1.6 Hz) 7.41-7.46 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.37-8.39 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 469.3 [M+H]⁺

参考例 2

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

参考例 1-1 で得た化合物 3-アジド-2-フルオロピリジン 280 mg のトルエン 3.0 ml 溶液にトリブチル (1-エチニル) チン 958 mg を加え、反応液を 80 度にて終夜、100 度にて 2 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20）にて精製して表題化合物を無色油状物として 380 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (9H, t, J = 7.3 Hz), 1.03-1.43 (12H, m), 1.44-1.73 (6H, m) 7.38-7.45 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.22-8.30 (1H, m), 8.46-8.57 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 454.9 [M+H]⁺

参考例 3

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-アジド-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-フルオロピリジン 3.5 g のジエチルエーテル 40 ml 溶液を -78 度に冷却後、この溶液に 2.6 M の *n*-ブチルリチウム 8.3 ml を滴下した。反応液を -78 度にて 10 分間攪拌した後、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン

スルホンアジド 5. 1 g のジエチルエーテル 20 ml 溶液を加え攪拌、-65 度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物をジエチルエーテルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として 1.80 g 得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物 1.80 g のトルエン 15 ml 溶液にトリブチル（1-プロピニル）チン 4.33 g を加え 120 度にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25）にて精製して表題化合物を黄色油状物として 3.90 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (9H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.15-1.24 (6H, m), 1.30-1.42 (6H, m), 1.53-1.65 (6H, m), 2.36 (3H, t, $J=2.0\text{ Hz}$) 7.20 (1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.95-8.00 (1H, m), 8.37 (1H, dd, $J=0.8, 2.8\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 469.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 4

1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1-アジド-2-フルオロベンゼンの製造

2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 1.0 g の濃塩酸 5 ml およびジエチルエーテル 6 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 510 mg を水 2 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 400 mg を褐色油状物質として得た。

2) 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 400 mg のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル（1-プロピニル）チン 2.9 g を加え 120 度にて 4.5 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10）にて精製して表題化合物を黄色油状物として 680 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.19-1.29 (12H, m), 1.35-1.66 (6H, m), 2.32 (3H, s), 7.19-7.24 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m)

APCI-MS Found: m/z 468.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 5

1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

アジドベンゼンの製造

フェニルヒドラジン 5 ml の濃塩酸 50 ml およびジエチルエーテル 15 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 4.1 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 3.2 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 120 mg のトルエン 1 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 1.7 g を加え 120 度にて 12 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 246 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.15-1.42 (12H, m), 1.54-1.66 (6H, m) 2.32 (3H, s), 7.42-7.59 (5H, m)

ESI-MS Found: m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 6

1-(3-ピリジル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール3-アジドピリジンの製造

3-アミノピリジン 2.0 g の 10% 塩酸 15 ml 溶液に氷冷下、アジ化ナトリウム 1.5 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。氷冷下 20 分攪拌後、亜硝酸ナトリウム 1.8 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.5 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(3-ピリジル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 800 mg のトルエン 10 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 1.2 g を加え 120 度にて 6 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 90:10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 610 mg 得た


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (9H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.20-1.41 (12H, m), 1.56-1.62 (6H, m) 2.38 (3H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.74-8.74 (1H, m), 8.74-8.78 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【産業上の利用可能性】

【0161】

本発明に係る化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、強力な mGluR1 阻害



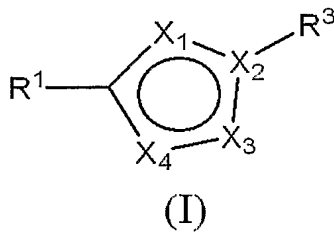
作用を有しており、痙攣、急性疼痛のみならず炎症性疼痛や慢性疼痛、脳梗塞或いは一過性脳虚血発作等の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存及び／又はパーキンソン病等の疾患の治療及び／又は予防に有用である。

【書類名】要約書

【要約】

本発明は、mGluR1阻害作用を有することから、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作等の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存等の疾患の治療に有用な式 (I)

【化1】



〔式中、X₁ は、酸素原子等を示し、X₂ は、窒素原子等を示し、X₃ は、窒素原子等を示し、X₄ は、窒素原子等を示し、R¹ は、キノリン等の双環基を示し、R³ は、置換されていてもよいフェニル基等を示す〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 3 2 4 3
受付番号	5 0 4 0 0 3 7 2 2 7 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 3 月 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成16年 3月 5日
-------	-------------

特願 2 0 0 4 - 0 6 3 2 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 5 0 7 2]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号
氏 名	萬有製薬株式会社